

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**MİDE KANSERİ TANILI HASTALARDA PREOPERATİF PET/BT
BULGULARI VE HİSTOPATOLOJİK VERİLER İLE CRP VE
DİĞER KLASİK TÜMÖR MARKIRLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Adem MAMAN

Tez Yöneticisi

Yrd. Doç. Dr. Arif Kürşad AYAN

Uzmanlık Tezi

ERZURUM 2013

İÇİNDEKİLER

ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. AMAÇ	3
3. GENEL BİLGİLER	4
3.1. Mide anatomisi	4
3.1.1. Midenin kanlanması.....	5
3.1.2. Venöz anatomi	5
3.1.3. Midenin lenfatik drenajı.....	5
3.2. Mide kanseri	6
3.2.1. Mide tümörleri hakkında genel bilgiler ve epidemiyoloji	6
3.2.2. Etyoloji ve patogenezi.....	7
3.2.3. Erken mide kanserinin makroskopik sınıflaması	9
3.2.4. İlerlemiş mide kanserinin makroskopik sınıflaması	10
3.2.5. İlerlemiş mide kanserinin mikroskopik sınıflaması.....	10
3.2.6. Evreleme	11
3.3. Tümör markır	14
3.4. Görüntüleme yöntemleri	15
3.4.1. Endoskopi	15
3.4.2. Endoskopik ultrasonografi	15
3.4.3. Bilgisayarlı tomografi	15
3.4.4. Tanısal laparoskopi	16
3.4.5. PET/BT	16
3.4.5.1. PET/BT' nin tanımı ve temel prensipleri.....	17
3.4.5.2. PET/BT nin fiziği ve çalışma prensibi.....	17

3.4.5.3. Klinik PET radyofarmakolojisi.....	18
3.4.5.3.1. Siklotron.....	18
3.4.5.3.2. Jeneratör ile üretilen PET radyonüklidleri.....	20
3.4.5.4. FDG PET için hastanın kan glukoz seviyesi	20
3.4.5.5. Standart PET görüntüleme protokolleri.....	20
3.4.5.6. PET’de FDG’nin sayısal değeri.....	21
3.4.5.7. FDG lokalizasyonunun mekanizmaları	22
3.4.5.8. PET’in başlıca kullanım alanları.....	22
3.4.5.9. Artefakt ve normal fizyolojik ya da benign patolojik varyantlar.....	23
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4.1. Hasta grubu	25
4.2. PET/BT görüntüleme protokolü	25
4.3. PET/BT Görüntülerinin değerlendirilmesi ve verilerin elde edilmesi.....	26
4.4. İstatistiksel analiz.....	27
5. BULGULAR.....	28
5.1. Tanımlayıcı bulgular.....	28
5.2. FDG PET/BT bulguları.....	30
5.3. Tümör markırları.....	33
6. TARTIŞMA.....	37
7. SONUÇ	41
8. KAYNAKLAR	42

ONAY

“Mide kanseri tanılı hastalarda preoperatif PET/BT bulguları ve histopatolojik veriler ile CRP ve diğer klasik tümör markırlarının karşılaştırılması.” konulu tezi Nükleer Tıp Anabilim Dalı’nın 16.11.2012 tarih 134 sayılı karar ile Anabilim Dalı Kurulunda görüşülerek kabul edildi.

Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığınca 20.12.2012 tarih ve 39 karar no ile tez çalışması olarak kabul edildi.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 28.02.2013 tarih, 39 nolu sayı ve 13 karar numarası ile etik kurallara uygun görüldü.

TEŞEKKÜR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince benden bilgisini, vaktini, desteğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen hocalarım Doç. Dr. Bedri SEVEN, Doç. Dr. Ali ŞAHİN, Yrd. Doç. Dr. Arif Kürşad AYAN ve Yrd. Doç. Dr. Ebru ÖRSAL'a, bu tezin hazırlanması aşamasında katkıları bulunan başta tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Arif Kürşad AYAN olmak üzere uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, tüm nükleer tıp kliniği çalışanlarına, yaşamım boyunca bana vermiş oldukları destek ve sevgiden dolayı çok şey borçlu olduğum aileme teşekkür ederim.

Dr. Adem MAMAN
Erzurum - 2013

ÖZET

Mide Kanseri Tanılı Hastalarda Preoperatif PET/BT Bulguları ve Histopatolojik Veriler ile CRP ve Diğer Klasik Tümör Markırlarının Karşılaştırılması

Mide kanseri tüm dünya genelinde kansere bağlı ölüm sebepleri arasında erkeklerde; akciğer kanserinden sonra ikinci, kadınlarda ise; meme kanserinden sonra yine ikinci sırada yer almaktadır. Mide tümörleri hastalarda en sık kilo kaybı ve kansızlık ile belirti vermesi nedeniyle bazen ileri evrelere kadar tanısı gecikmektedir. Bu nedenle mide kanserinin erken evrede tespiti ve evrenmesi önem arz etmektedir.

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ocak - Haziran 2013 tarihleri arasında endoskopik biyopsi sonucu mide kanseri tanısı almış, preoperatif evreleme amacıyla yapılan PET/BT bulguları ile operabl hastalarda postoperatif histopatoloji bulguları birlikte değerlendirilen 50 hasta dahil edildi. PET/BT görüntülerinde saptanan lezyonların metabolik aktivitesinin semi kantitatif olarak değerlendirilmesi sırasında SUVmax değerleri kullanıldı. Tüm hastalara PET/BT çekim öncesi biyokimyasal testler yapılarak klasik tümör markırları (AFP, CEA, CA 19-9) ile serum CRP düzeyleri çalışıldı. Primer tümörün SUVmax değerleri, tümörün evresi, tümörün invazyon derecesi, karaciğer metastazı, uzak metastaz varlığı, lenf nodu invazyonu, perinöral invazyon varlığı ile hastaların, serum tümör markırları (AFP, CEA, CA 19-9) ve serum CRP düzeyleri karşılaştırılarak istatistiksel değerlendirme yapıldı.

PET/BT'nin primer tümörü %94 sensitivite ile gösterdiği tespit edilmiştir. Preoperatif mide kanseri olgularında serum pozitifliği CRP, AFP, CEA ve CA 19-9 için sırası ile %52, %30, %56, %44 idi. Primer tümörün SUVmax değeri ile uzak metastaz ($p<0.01$), tümör evresi ($p<0.01$), tümör invazyonu ($p:0.011$), tümörün diferansiyasyon derecesi ($p<0.01$) ve serum AFP ($p:0.028$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Serum CEA değeri ile uzak metastaz ($p:0.019$), tümör evresi ($p:0.022$) ve tümör invazyonu ($p:0.029$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Primer tümörün SUVmax değeri ile CRP arasında da korelasyon olduğu saptandı.

Sonuç olarak endoskopik biyopsi ile mide kanseri tanısı konan olgularımıza preoperatif evreleme amaçlı yapılan PET/BT ile bu hastaların postoperatif histopatolojik bulguları prospektif olarak birlikte değerlendirilmiştir. PET/BT'nin mide kanseri tanısında yüksek spesifite gösterdiği, CRP ve diğer serum tümör markırları ile birlikte değerlendirilmesinin daha faydalı olacağı kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Preoperatif mide kanseri, PET/BT, tümör markırları

ABSTRACT

The Comparison Of Preoperative PET/BT Findings and Histopathologic Data With CRP and Other Classical Tumor Markirs In Gastric Cancer Patients

Gastric cancer is in second place after lung cancer among men and second place after breast cancer among women at causes of cancer-related death all over the world. The most common symptoms are weight loss and anemia in patients with tumors of the stomach and because of that the diagnosis sometimes becomes delayed till advanced stages. Hence, the detection and staging of gastric cancer at an early stage is important.

In this study we included 50 patients who are applied endoscopic biopsy, diagnosed with gastric cancer in Atatürk University Medical Faculty Hospital between January - June 2013. In all patients, PET/CT applied with the purpose of preoperative staging, and with the findings of PET/CT all the operabl patients evaluated with the postoperative histological findings. In PET/CT images, SUVmax values were used for semiquantitative evaluation for the metabolic activity of the lesions. In all patients biochemical tests were performed including classic tumor markirs (AFP, CEA, CA 19-9) and serum CRP levels before PET/CT. SUVmax values of the primary tumor, tumor stage, tumor invasiveness, liver metastasis, distant metastases, lymph node invasion, perineural invasion, patients with the presence of serum tumor markers (AFP, CEA, CA 19-9) and serum CRP levels were compared and statistically significance were checked.

We identified that PET/CT determines primary tumor with %94 sensivity. In preoperative gastric cancer patients, serum positivity of CRP, AFP, CEA and CA 19-9 were 52%, 30%, 56%, 44% respectively. A statistically significant relationship was found between the value of SUVmax of the primary tumor with distant metastases ($p<0.01$), tumor stage ($p<0.01$), tumor invasion ($p:0.011$), tumor differentiation grade ($p<0.01$) and serum AFP values ($p:0.028$). The value of serum CEA showed a statistically significant relationship with distant metastasis ($p:0.019$), tumor stage ($p:0.022$) and tumor invasion ($p:0.029$). SUVmax of the primary tumor was also correlated with the value of CRP.

As a result, patients who are diagnosed gastric cancer by endoscopic biopsy and applied PET/CT for preoperative staging, were prospectively evaluated with histopathological findings. We conclude that PET/CT in the diagnosis of gastric cancer shows high specificity, and assesment with CRP and other serum tumor markirs in conjunction was thought to be more useful.

Key words: Preoperative gastric cancer, PET/CT, tumor markers

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

¹⁸F	: Flor-18
FDG	: Florodeoksiglukoz
PET/BT	: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi
SUV	: Standardized uptake value (standart tutulum değeri)
HP	: Helicobacter pylori
GCSF	: Granülosit stimulan faktör
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
TNM	: Tümör-lenf nodu-metastaz
AFP	: Alpha-fetoprotein (alfa fetoprotein)
CA	: Carcinogenic antigen (karsinojenik antijen)
CEA	: Carcinoembryonic antigen (karsinoembriyonik antijen)
EUS	: Endoskopik ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
KT	: Kemoterapi
RT	: Radyoterapi
C-11	: Karbon-11
N-13	: Azot-13
O-15	: Oksijen-15
Rb-82	: Rubidyum-82
Ga-68	: Galyum-68
keV	: Kiloelektron volt

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Midenin lenfatik derenajı.....	6
Tablo 2. Mide Tümörleri İçin TNM evrelemesi	13
Tablo 3. Çalışma kapsamındaki hastaların klinikopatolojik �zellikleri.....	29

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** Aksiyel görüntülerde kardioözafageal bileşkede artmış FDG tutulumu gösteren lezyon (SUVmax: 7.35) 32
- Şekil 2.** Mide biyopsi sonucu Taşlı yüzük hücreli adenokanseri olan olguda PET/BT füzyon görüntülerde FDG tutulumu izlenmemiştir. 32
- Şekil 3.** Mide kardia yerleşimli (A) BT'de duvar kalınlaşması izlenen (B) PET/BT füzyon görüntüde artmış FDG tutulumu gösteren lezyon (SUVmax: 12,29). Karaciğerde (C) BT de hipodens olarak izlenen (D) PET/BT füzyon görüntüde artmış FDG (SUVmax:15.9) tutulumu gösteren metastatik lezyon. 33
- Şekil 4.** Serum AFP değerleri ile primer tümörün SUVmax değerleri ile korelasyon grafisi 34
- Şekil 5.** Tümör evresine göre serum CEA ortalamaları..... 35
- Şekil 6.** Serum CRP ve primer tümörün SUVmax ortalama değerlerinin evrelere göre arasındaki ilişki..... 35

1. GİRİŞ

Mide kanseri tüm dünya genelinde kansere bağlı ölüm sebepleri arasında erkeklerde; akciğer kanserinden sonra ikinci, kadınlarda ise; meme kanserinden sonra yine ikinci sırada yer almaktadır. Mide tümörleri hastalarda en sık kilo kaybı ve kansızlık ile belirti vermesi nedeniyle bazen ileri evrelere kadar tanısı gecikmektedir. Bu nedenle mide kanserinin erken evrede tespiti ve evrenmesi önem arz etmektedir.

Mide kanserinin kesin tanı yöntemi endoskopi ve biyopsi iken standart olarak uygulanan tanı yöntemleri arasında bilgisayarlı tomografi (BT), endoskopik ultrasonografi (EUS) ve diagnostik laparaskopi sayılabilir. Bu yöntemlerin lenf nodu metastazını saptamadaki sensitivite ve spesifitesi orta derecededir (1-5). BT anatomi tabanlı bir görüntüleme yöntemi olup tümöre komşu olan ancak boyut artışı göstermeyen lenf nodlarının tespitindeki sensitivitesi ve boyut artışı gösteren lenf nodlarını tespitindeki spesifitesi sınırlıdır. Bu nedenle bu tür durumlarda Pozitron emisyon tomografisi (PET) daha kullanışlı bir görüntüleme yöntemi olabilmektedir (6-7). PET ile BT sistemlerinin birleştirilmesi sonucu elde edilen hibrid bir görüntüleme yöntemi olan PET/BT preoperatif mide kanserinin evrelendirilmesinde yararlı bilgiler sağlamaktadır. PET/BT, primer tümör ve metastazlarının araştırılmasında, prognozun belirlenmesinde, tedavinin planlama ve takibi ile rekürrenslerin erken saptanmasında başarıyla kullanılan fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. Anatomik bilgiye ek olarak fonksiyonel görüntüleme ile tümörün metabolik aktivitesi hakkında bilgi verir (8-10).

Mide kanserinin tanısında alfa fetoprotein (AFP), karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karsinojenik antijen 19-9 (CA 19-9) gibi tümör markırları, mide kanserinin erken evrede tespiti, prognozunun tahmini ve tedavi sonrası rekürrenslerinin araştırılmasında kullanılan parametrelerdir. Mide kanserinin tanısında kullanılan bir diğer yöntemde C-reaktif proteindir (CRP). İlk olarak akut faz reaktanı olarak kullanılmakla birlikte son yıllarda yapılan birçok prospektif çalışmada, kanda CRP seviyesinin artışı kolorektal, akciğer ve meme gibi tümörlerle ilişkili bulunmuştur (11).

Yapılan diğer bir dizi çalışmada ise özefagus, mide, hepatosellüler, pankreas, kolorektal ve prostat kanserinde CRP'nin prognostik önemi gösterilmiştir (12-15).

2. AMAÇ

Bu çalışmada histopatolojik olarak mide kanseri tanısı almış hastalarda operasyon ve diğer tedavi protokolleri uygulanmadan önce çekilen PET/BT bulguları ile tümörün klinikopatolojik özellikleri, tümörün evresi ve invazyon derinliği, metastatik lenf nodu ve uzak metastaz varlığı ile CRP ve klasik tümör markırlarının (AFP, CEA, CA 19-9) serum konsantrasyonları arasındaki ilişki araştırılacaktır.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. Mide anatomisi

Mide epigastrik, umblikal ve sol hipokondriak bölgede yer alır. Diafragma altında, karın ön duvarının sol tarafında yerleşmiştir. Kapasitesi erişkinde ortalama 1500 ml'dir.

Özefagus ile duodenum arasında uzanan mide; kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere beş bölüme ayrılır. Kardiya; mide ile özefagusun birleşme yeridir. Fundus; mide kardiya bölümünün sol ve üst bölümüdür. Korpus; fundus ile incisura angularisten geçen yatay hat arasında kalan bölgedir. Antrum; fundus ile incisura angularisten geçen yatay hat ile pilor arasında kalan bölgedir. Midenin duodenuma geçiş bölgesi pilor olarak adlandırılır (16).

Özefagusla birleştiği yer, kardiya, on ikinci torakal vertebra düzeyinde yedinci kıkırdak kostanın sternum ile birleştiği yerin arkasında bulunur. Sağa yukarıya ve öne bakar. Karın ön duvarından 10 cm içerdedir. Kardiya ile vertebralar arasında aorta abdominalis vardır. Duodenuma açıldığı yerde (pilor) kaslar sirküler seyrederek bir sfinkter oluşturmaktadır. Özefagusun sağ kenarı küçük kurvatur ile devam eder. Mide küçük kurvaturu kardiya ile pilor arasında devam eder. Diafragmanın sağ krusunun çapraz yapan liflerinin önünde uzanır. Sonra bir köşe yapıp sağa doğru döner, bu köşeye incisura angularis denir ve arkasında pankreasın tuberositas omentalis bulunur. Bu incisura mideyi sağ ve sol parçalara ayırır. Küçük kurvatur omentum minus yapışır ve iki yaprağı arasında sağ ve sol gastrik damarlar seyreder.

Büyük kurvatur ise kardiyadan başlar arkaya, yukarıya, sola doğru uzanır ve bir konvekslik meydana getirir. Bu tümsekliğin en üst kısmı 5. interkostal aralık seviyesindedir. Onuncu kıkırdak kostaya kadar aşağıya ve öne doğru uzanır sonra sağa dönerek pilorda sonlanır. Büyük kurvatur üstte gastrolial ligament altta omentum majus ile bağlantılıdır. Omentum majusun iki yaprağı arasında sağ ve sol gastroepiploik damarlar bulunur.

Mide duvarı dört tabakadan meydana gelmiştir; seroza, musküler tabaka, submukosa ve mukoza. Midenin iç yüzünde mukoza kıvrımlarından oluşan plikalar mevcuttur. Küçük kurvatur iç yüzünde plikalar bulunmaz ve düz bir kanal şeklindedir (17).

3.1.1. Midenin kanlanması

Sol gastrik arter; trunkus çölyakusun dalı olup küçük kurvaturun üst kısmını besler. Sağ gastrik arter; ana hepatic arterin dalı olup küçük kurvaturun inferiorunu besler. Sağ gastroepiploik arter; gastroduodenal arterin dalı olup antrum ve korpus inferiorunu besler. Sol gastroepiploik arter; splenic arterin dalı olup korpusun üst kısmını besler. Kısa gastrik arterler; splenic arterin dalları olup mide fundusunu besler.

3.1.2. Venöz anatomi

Midenin venleri genelde arterlerle birlikte seyrederek ve portal sisteme açılırlar.

Sol gastrik ven; genellikle portal vene, zaman zaman da superior mezenterik vene dökülür. Sağ gastrik ven; genellikle portal vene, bazen mezenterik vene dökülür. Sağ gastroepiploik ven; genelde superior mezenterik vene dökülür. Sol gastroepiploik ven ve kısa gastrik venler de splenic vene dökülür. Sol inferior frenik ven sol suprarenal vene veya vena cava inferiora veya her ikisine de drene olur, gastroesofajial bileşkede seyrederek. Kısa gastrik venler proksimal gastrik bölgeyi parsiyel olarak drene ederler (18).

3.1.3. Midenin lenfatik drenajı

Midenin lenfatik drenajı arterlere paraleldir. Kardiya ve korpusun medial yarısı sol gastrik lenf nodlarına drene olur. Distal antrumun küçük kurvatur bölümü ve pilorda sağ gastrik lenf nodlarına drene olurlar. Mide distalinin %60'lık büyük kurvatur bölümü sağ gastroepiploik zincire drene olur.

Tablo 1. Midenin lenfatik derenjı

Küçük kurvatar grubu	Büyük kurvatar grubu	Pankreatik ve splenik grup	Regional grup
Parakardiyak	Büyük kurvatar	Splenik	Retropankreatik
Küçük kurvatar	Pilorik (Supra-sub-retro-pilorik)	Pankreatikosplenik	Paraaortik
Sol gastrik arter	Gastroduodenal		Mezenterik
Ana hepatik arter	Gasroepiploik		
Çölyak	Pankreatikoduodenal		
Hepatoduodenal ligament			

3.1.4. Midenin innervasyonu

Midenin sempatik sinir lifleri çölyak pleksustan (özellikle N. splanknikus major ve minor'den), parasempatik sinir lifleri ise N.vagus'tan (onuncu kafa çifti) gelir (19,20).

3.2. Mide kanseri

3.2.1. Mide tümörleri hakkında genel bilgiler ve epidemiyoloji

Mide kanseri en sık Japonya ve Çin'de görülür. Avrupa'nın yıllık insidansı 100.000'de 12-15'tir. Dünya Sağlık Örgütü raporuna göre; kanserler, dünya çapında yılda 6-7 milyon ölümden sorumludur ve bu ölümlerin yaklaşık 736 000'i mide kanserinden kaynaklanmaktadır. Ülkemizde ise; mide kanseri bayanlarda meme kanseri ve erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen kanser türüdür. Türkiye'de yapılan bir çalışmada mide kanseri tanı alma yaşı ortalama 57 yaş ve kadın erkek oranı 1/2 bulunmuştur (21).

Mide kanser insidansı ikinci ve üçüncü dünya ülkelerinde gelişmiş ülkelere kıyasla fazladır. Ayrıca kırsal ve düşük sosyoekonomik gruplar içinde daha fazla görülme eğilimindedir (22).

Yüksek dağlık bir coğrafyada sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlara içine alan geniş bir üst gastrointestinal karsinom kuşağı söz konusudur ve Doğu Anadolu Bölgesi bu kuşakta yer almaktadır (23). Mide kanseri görülme sıklığının yüksek olduğu ülkelere, düşük olduğu ülkelere göç eden insanlarda bu kanserin insidansında dikkate değer azalma tespit edilmektedir. Bunda yaşanan ülkenin çevresel faktörlerinin rol oynadığı gibi, göç eden popülasyonun da zamanla diyet alışkanlığını değiştirmesinin ve yeni toplumlarının yemek kültürlerine uymalarının da önemli rolü vardır (24). Bu özellikler birlikte değerlendirildiğinde mide kanserinde en önemli etkenin beslenme çeşitleri ve yeme alışkanlıkları olduğu söylenebilir.

3.2.2. Etyoloji ve patogenez

Mide kanseri normal epitelden değil, normal epitelde gelişen değişiklikler sonucu oluşur. Bu değişiklikler intestinal tip mide kanserleri için iyi tanımlanmışken diffüz tip mide kanseri gelişimi yeterince anlaşılammıştır. Mide mukozasının intestinal epitelyum özelliklerini gösteren bu değişimlerine genel olarak intestinal metaplazi adı verilir. Bu lezyon daha sonra displaziye dönüşerek kansere ilerleyebilir. Ancak, diffüz tip mide kanserlerinde karsinogenez tek bir hücre değişikliğinden başlamakta ve bu hücrenin proliferasyonu ile birlikte lamina propriada yayılım gerçekleşmektedir. Bu açıdan değerlendirildiğinde mide kanserinin oluşum sürecinin çok evreli, çok faktörlü bir süreç olduğunu söylemek yanlış olmaz. Şiddetli displazili olguların % 60'ında malign değişiklikler oluşmakta, % 25'inde de 15 aylık bir süre içinde kanser gelişmektedir. İntestinal metaplazinin kansere dönüş riski % 10, displazinin ise % 70 civarında bildirilmektedir (25,26).

Diyette hayvansal yağ ve proteinlerin yüksek oranda, özellikle tahıllardan elde edilen proteinlerin yüksek oranda olması; taze yeşil ve lifli bitkilerin az olması, çok tuzlu ve çok nitrat alımı midede karsinom gelişimini kolaylaştıran faktörler olarak sayılabilmektedir (27). Kurşun, kadmiyum, nikel, plastik ve asbest işlerinde çalışanlarda

görülme oranının yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca beyaz ırk ve A kan grubunda daha sık görülür (28). A kan grubuna sahip olan kişilerde normal populasyona göre mide kanseri riskinin yedi kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (24). Türk toplumunda A kan grubunun baskın olduğu bilinmektedir.

Midedeki mikro çevre değişiklikleri temelinde en çok aşırı tuzlu gıda alınması, mide pH'sının yükselmesi (hipoaklorhidri, kronik atrofik gastrit), midedeki nitrit ve metabolitlerinin konsantrasyonunda artış üzerinde durulmaktadır. Çevresel faktörlerin ve otoimmüitenin etkisi ile oluşan atrofik gastrit ya da parsiyel gastrektomi gibi girişimler sonucu hipoklorhidri oluşmakta bu durum mide içi anaerobik bakterilerin aşırı üremesine yol açmaktadır. Bu bakterilerin birçoğu nitratları nitritlere çeviren enzimler üretmektedir. Böylece, mide içi nitrit bileşikleri ve safra asitlerinin konsantrasyonunda artışa neden olmakta ve kronik gastrit zemininde metaplazi, displazi ve karsinom gelişmektedir (23,24).

Helicobakter pylori (HP)'nin mide karsinomu riskinin yüksek olduğu toplumlarda mide karsinomu ile ilişkisine ait ilk bilgiler epidemiyolojik araştırmalarda elde edilmiştir. HP pozitifliği mide karsinomu riskini artıran etkenlerden birisidir (29). HP mide yüzey epitelinin üzerinde yerleşmekte ve mukus içinde bulunmaktadır. HP intestinal tip karsinom için prekürsör durum olarak kabul edilen metaplastik epitel yüzeyinde saptanmakla birlikte, ya bakteri tarafından üretilen çözünür ürünlerin ve/veya bakterinin oluşturduğu iltihabi infiltrasyonun karsinogenez basamaklarında rolü olduğuna inanılmaktadır. HP ürettiği üreaz ile mide lümeninde bulunan üreden serbest amonyak dönüşümüne neden olmakta ve amonyak etkisi ile hücre çoğalmasının uyarıldığı gösterilmiştir (24,27).

Mide kanseri için zemin oluşturan prekanseröz lezyonlar; gastrit, kronik atrofik gastrit, pernisiyöz anemi, Menetrier hastalığı, intestinal metaplazi-displazi, kronik peptik ülser, parsiyel mide rezeksiyonu sonrası geriye kalan mide kısmı, neoplastik olmayan mide polipleri, mide adenomları, herediter nonpolipozis koli sendromu sayılabilir. Mide karsinomlarının yaklaşık %60'ında p53 geninde mutasyon ve allel kaybı vardır (24).

Etiyopatogenezinde otoimmünite, özellikle fundusu tutan kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazinin rol aldığı pernisiyöz anemili kişilerde midede adenom ve karsinom gelişme sıklığı, normal topluma oranla daha sık saptanmıştır. Alkol ve sigara tüketiminde mide karsinomu gelişimini artırdığı saptanmıştır. Japonya’da yapılan bir çalışmada alkol tüketiminin atrofik gastriti tetikleyerek mide kanserine zemin hazırladığı ve sigara içiminin mide kanser oluşumunu yaklaşık 1,5 kat artırdığı gösterilmiştir (29).

Günümüzde genelde mide karsinomları mide duvarındaki yayılım derinliğine göre erken ve ilerlemiş mide karsinomu olarak ayrılmaktadır. Erken mide karsinomu; lenf nodu tutulumu ve hematojen yayılımı göz önüne alınmaksızın karsinomun mukoza ve/veya submukoza içinde sınırlı kaldığı vakalardır (24). İleri mide kanseri muskularis propria ve seroza tabakalarını tutar. Erken ve ilerlemiş mide karsinomlarında tümörün yayılımı diğer organ karsinomları ile benzer özellik göstermektedir. Midede mukoza ve submukozada lenf damarları oldukça bol olduğu için hem erken mide karsinomlarında hem de ilerlemiş mide karsinomlarında lenf damarları yolu ile lenf düğümü metastazları erken evre mide tümörlerinde sık rastlanmaktadır. Hematojen yayılım ilerlemiş mide kanserlerinde sık olmakla birlikte ilk uzak metastaz yeri karaciğerdir. Ayrıca akciğer, sürrenal bezler, beyin ve appendiküler iskelete ve sık olmamakla birlikte deriye hematojen yayılımlar görülebilir. İleri evre mide kanserlerinde daha çok implantasyon yoluyla periton over ve douglas boşluğuna yayılmaktadır (24).

3.2.3. Erken mide kanserinin makroskopik sınıflaması

Erken mide kanseri için Japon Endoskopik Derneği tarafından önerilen ve yaygın olarak kabul gören makroskopik sınıflandırılması kullanılır (30).

Tip I: Lümen içine doğru polipoid gelişir.

Tip II: Süperfisyel tip. Tip II üçe ayrılır.

Tip IIa- Yüzeyden 5 mm’yi aşmamış plak şeklinde olan tip.

Tip IIb- Mukozanın yüzeyinde kabarıklık olmadan, sadece mukoza renginde fokal bir değişiklikle olan tip.

Tip IIc- Yüzeyden birkaç mm basılmış ve intakt veya minimal erode olmuş bir yüzeye sahip olan yüzeye göre deprese olmuş tip.

Tip III: Çevresi tümör dokusu ile çevrelenmiş submukozaya inen derin ülser lezyon bulunan tip.

3.2.4. İlerlemiş mide kanserinin makroskopik sınıflaması

İlerlemiş mide kanseri makroskopik klasifikasyonunda Bormann sınıflaması kullanılmaktadır (31).

Polipoid karsinom (Tip I): Ülserasyon olmadan, büyük sapsız polipoid şeklinde bir lezyondur.

Fungatif karsinom (Tip II): Ülserin eşlik ettiği, düzensiz sınırlı, farklı boyutta lümeneye doğru çıkıntılı lezyondur.

Ülsere karsinom (Tip III): TM infiltratif ülser şeklindedir.

Diffüz veya infiltratif tip (Tip IV): Mukozal bir kitle veya ülser olmaksızın mide duvarının diffüz kalınlaşmasıdır. Linitis plastica yapan tümörler bu gruba girerler.

3.2.5. İlerlemiş mide kanserinin mikroskopik sınıflaması

Mide kanserinin histolojik sınıflandırılmasında günümüze kadar pek çok sınıflama ortaya atılmış olmakla birlikte, hiçbiri TM'lerin fenotipik ve genotipik özelliklerini tam anlamıyla yansıtmamaktadır. Bunlardan günümüzde kullanılanları Lauren ve Dünya Sağlık Örgütü sınıflamalarıdır (32). Bunların dışında Mulligan, Ming, Jass, Japon Araştırma Grubu, Carneirove Goseki sınıflamaları mevcuttur (33).

Lauren sınıflaması: Bu sınıflama 1965 yılında ortaya atılmış ve kabul görmüştür. Bu sınıflamaya göre tümörler diffüz ve intestinal olmak üzere ikiye ayrılır (34).

İntestinal tip; Endemik alanlarda daha sık görülür, gastrik atrofi ile ilişkilidir, intestinal metaplazi vardır, erkekte daha sıktır, hematojen yolla yayılım sıktır, yaşla birlikte sıklığı artar.

Diffüz tip; A kan grubu ile ilişkilidir, kötü differansiyedir, Taşlı yüzük hücre tipindedir, lenfatik yolla yayılım sıktır, daha genç yaşta gözlenir (35).

Ming sınıflaması: Mide karsinomları ekspansif ve infiltratif olarak ikiye ayrılır (36).

Japon mide kanser grubu sınıflaması: Kullanımda karşılaşılan zorluklardan dolayı rutin kullanıma girmeyen bu sınıflamada, Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına benzer histolojik sınıflandırmanın yanı sıra klinik bulgular da değerlendirilmede yer alır.

WHO (World Health Organisation-Dünya Sağlık Örgütü) sınıflaması (37)

1. Adenokarsinom (Papiller, tubuler, musinöz, taşlı yüzük hücreli)
2. Adenoskuamöz karsinom
3. Skuamöz hücreli karsinom
4. Sınıflandırılmayan tip

3.2.6. Evreleme

Mide tümörleri için TNM (Tumours, Nodes, Metastasis) evreleme sistemi kullanılır. Bu evreleme 1988 yılında AJCC (American Joint Committee on Cancer staging manuel 7th ed.) tarafından eski evreleme sisteminin revizyonu ile elde edilen TNM evreleme sistemidir (Tablo.2). Gelişmiş TNM evreleri kötü prognoz ile ilişkilidir. Evre IV hastalığı olan hasta sayısı son 30 yılda azalmıştır, buna rağmen çoğu hasta, evre III ve IV hastalık ile başvurur. Nodal tutulumu olmayan hastalar için beş yıllık sağkalım oranı yaklaşık% 40 olup, metastatik hastalığı olanlar için sadece %10'dur. Bu rakamlar tıbbi ve cerrahi tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen 20- 30 yılda değişmemiştir (38).

Mide Kanseri TNM Evrelemesi (38)**Primer Tümör (T)**

Tx Primer tümör değerlendirilemiyor

T0 Primer tümöre ait kanıt mevcut değil

Tis In situ karsinom; Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör

T1 Tümör lamina propriya, muskularis mukoza ya da submukozaya sınırlı

T1a Tümör lamina propriya ya da muskularis mukozaya sınırlı

T1b Tümör submukozaya sınırlı

T2 Tümör muskularis propriyaya sınırlı

T3 Tümör viseral periton ya da komşu yapıları invaze etmeden subserozal konnektif dokuya sınırlı

T4 Tümör seroza (viseral periton) ya da komşu yapılara (dalak, transvers kolon, diafragma, pankreas, abdominal duvar, adrenal bez, böbrek, ince barsak, retroperiton) invaze

T4a Tümör serozaya (viseral peritona) invaze

T4b Tümör komşu yapılara invaze

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Bölgesel lenf nodları; büyük ve küçük kurvatur boyunca bulunan perigastrik lenf nodları ve çölyak, splenik, hepatik, sol gastrik arter boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Diğer abdominal lenf nodları uzak metastaz olarak kabul edilmiştir.

Nx Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 1-2 bölgesel lenf nodu metastazı

N2 3-6 bölgesel lenf nodu metastazı

N3 7 ve daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı

N3a 7-15 bölgesel lenf nodu metastazı

N3b 16 ve daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz (M)

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz mevcut

Tablo 2. Mide tümörleri için TNM evrelemesi

EVRELER:	T	N	M
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	N3	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
EVRE IIIA	T2	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1	M0
EVRE IIIB	T3	N3	M0
	T4a	N2	M0
	T4b	N0-1	M0
EVRE IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2-3	M0
EVRE IV	T(herhangi)	N(herhangi)	M1

3.3. Tümör markır

AFP, CEA, CA 19-9 serum tümör markırlarının mide kanserinde artış gösterdiği bildirilmiştir (39-41). AFP yarım yüzyıl önce Abelew ve arkadaşları tarafından hepatoselüler kanser için sensitif olduğu keşfedilmiştir (42). AFP'nin aynı zamanda mide kanseri tarafından üretildiği gösterilmiştir (43-44). CEA 1965 Gold ve Freedman tarafından kolorektal kanserde serum markır olarak rutinde kullanılmıştır (45). CA 19-9 Koprowski ve arkadaşları tarafından 1979 yılında kolorektal kanser markırı olarak bulunmuş ve daha sonra pankreas adenokarsinomunda en önemli tümör markırı haline gelmiştir (46). CA 19-9 yüksek moleküler ağırlıklı musin olup kanser hücrelerinin endotelial hücrelere adezyonunda rol oynar.

Gastrik kanser başlangıcında CEA seviyesi yaklaşık 1/3 hastada yüksek bulunmuştur. Gastrik kanserde tümör markır olarak CEA sensitivitesi düşüktür fakat CEA seviyesi yükselirse hastalığın evresi ile koreledir. CEA, CA 19-9 gibi diğer tümör markırlarıyla birleştirildiğinde sadece CEA'ya göre sensitivitesi artar. Hindistan toplumunda gastric kanserin % 42,5'inde CEA artmıştır (47-51).

Hs-CRP sistemik inflamasyon boyunca artan, en sık kullanılan inflamatuvar markırlarından biridir. CRP primer olarak karaciğerde üretilir. Ve özellikle IL-6 olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerce düzenlenir. Kandaki CRP seviyesi normalde çok düşüktür. Ve sağlıklı bireylerde saptanması zordur. Fakat inflamasyon süreçlerinde hızla artar. Artmış CRP konsantrasyonunun birçok hastalıkta örneğin enfeksiyon hastalıkları, KVS hastalıkları, DM, inflamatuvar barsak hastalıkları, otoimmün hastalıklar, artrit ve birçok kanserde artış gösterdiği bildirilmiştir (52). Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında mide kanserli hastalarda preoperatif CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Lenf nodu metastazı, ileri evre hastalığı olan veya rezektabl olmayan mide kanseri hastaları gibi progresif hastalık grupları ile yüksek CRP düzeyleri arasında önemli ilişki vardır (53-57).

3.4. Görüntüleme yöntemleri

3.4.1. Endoskopi

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve doku biyopsisi, primer tümör lokalizasyonunun belirlenmesi ve doku tanısı için en sensitif ve spesifik yöntemdir. Gastrointestinal sistem şikayetleri olan hastalara kolayca üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılabilmesi, erken dönemde yakalanan mide kanserlerinin oranında artış sağlamaktadır. Endoskopik biyopsi ile % 80-85 oranında doğru sonuç alınmaktadır. Fırçalama ile alınan materyalin incelenmesi sonucu doğruluk oranı daha da yükselmektedir (58-60).

3.4.2. Endoskopik ultrasonografi

Endoskopik ultrasonografi (EUS) tümörün invazyon derinliğini belirlemek için yardımcıdır. Bu açıdan hassasiyeti 0.1mm duyarlılığa kadar ulaşabilir. Preoperatif EUS bulgularının T evrelemedeki doğruluğu % 65 ile % 92 arasında, lenf nodu evrelemedeki 15 doğruluğu ise % 50 ile % 95 arasında değişmektedir. EUS'un günümüzde temel sorunu uygulayıcıya olan bağımlılığıdır (61,62).

3.4.3. Bilgisayarlı tomografi

Mide kanserinin evrenmesinde en sık kullanılan modalite BT'dir. Torakoabdominal BT ile primer tümöral dokunun yanı sıra bölgesel ve uzak lenfadenopatiler, karaciğer metastazları, uzak metastazlar ve komşu dokulara direkt invazyon saptanabilmektedir. Literatürde BT'nin primer mide kanserini saptamadaki sensitivitesinin %90'lara ulaştığını bildiren yayınlar bulunmaktadır. Ancak genel olarak doğruluğu %43 ile %82 arasında değişmektedir. Perigastrik nodal durumu ise olguların %25 ile %86'sı gibi geniş bir aralıkta doğru olarak saptayabilmektedir ve bu sebeplerle bazı çalışmalarda hastalık yaygınlığının belirlenmesinde güvenilir bir araç olarak kullanımı önerilmemektedir (63-67).

3.4.4. Tanısal laparoskopi

Laparoskopi, çok küçük, gizli peritoneal veya hepatik metastazları belirler. Laparoskopi, BT veya EUS yöntemine göre daha invaziv olmasına rağmen, karaciğer yüzeyi, periton ve lenf nodlarının direk olarak görülme avantajına sahiptir. Karaciğer metastazlarının tanısında orta derecede sensitiftir. Yapılan bir çalışmada periton metastazı tanısı alan hastaların % 23'ünde BT normal olarak değerlendirilir (68,69).

3.4.5. PET/BT

Dokuların perfüzyonunu metabolik aktivitesini ve canlılığını yansıtan tomografik görüntüler ve kantitatif parametrelerin kullanıldığı non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir (70). Anatomik bilginin yanı sıra fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. Primeri bilinmeyen tümörlerde ve metastazların araştırılmasında kullanılır. Cerrahi sonrası nükslerin tespitinde, tedavi öncesi evrelemede, radyoterapi uygulanacak alanın belirlenmesinde, uygun biyopsi alanının belirlenmesinde, hasta hakkında prognostik değerlendirilme yapılmasında, cerrahi sonrası nükslerin belirlenmesinde, tümörün tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde ve yeniden evrelemede diğer yöntemlere yardımcı ve tamamlayıcı olması itibariyle önemlidir (71,72). Hastalığın oluşum sürecinde fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler daha önce ortaya çıkar, bu yüzden PET/BT tetkikiyle erken tanı daha mümkündür bu da etkin tedavi ve daha uzun survi demektir. Buna karşılık mide kanserinde PET/BT kullanımı hakkında yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır (73). Preoperatif evreleme açısından değerlendirildiğinde; mide kanserinde PET/BT'nin doğruluğu tek başına BT ya da PET kullanımına göre yüksektir (74-77). PET/BT mide kanseri tanısında kanser hücrelerinin glikojenolizi temelinde genel metabolik bilgi sağlar (78,79). PET/BT'nin mide kanseri lenf nodu metastazında kullanılması tartışmalıdır. Çünkü mide kanserinde fizyolojik florodeoksiglukoz (FDG) tutulumu yüksek, primer tümörün tutulumu düşük olduğunda lenf nodu metastazının saptanması zordur (80,81). Bazı çalışmalar, normal mide duvarında yüksek kan akımına bağlı fizyolojik FDG tutulumunun mide duvarında yüksek aktivite tutulum bölgeleri oluşturarak yanlış pozitif bulgulara yol açar (81). Tedavi yanıtının değerlendirilmesi açısından bakıldığında; yapılmış çalışmalar genel olarak PET/BT'nin tedavi yanıtının

değerlendirilmesinde, tedavi sonrası takipte ve tedavi sonrası sağ kalımın tahmininde etkin bir görüntüleme yöntemi olduğunu ortaya koymaktadır (82,83).

3.4.5.1. PET/BT' nin tanımı ve temel prensipleri

PET pozitron yayan radyoizotoplar ile işaretlenmiş bileşiklerin, canlılardaki biyokimyasal olayları görüntülemek ve ölçmek için kullanıldığı analitik bir görüntüleme tekniğidir.

Pozitron, pozitif yüklü bir elektrondur. Pozitron madde içerisinde ilerledikçe enerjisini tedrici olarak kaybeder ve sonunda bir elektron ile birleşerek veya tamamen yok olarak bir çift 511 keV foton yayar, bu olaya anihilasyon (yok olma), oluşan fotonlarada anihilasyon fotonları denir. Bazen de bu işlem çok kısa ömürlü bir partikül olan pozitronyum oluşumu ile sonuçlanır. Pozitronyum stabil bir bileşik olmayıp saniyeden daha az bir sürede oda bir çift 511 keV fotona dönüşür. Her iki durumda da yayılan bir çift 511 keV fotonu anihilasyon fotonu olarak adlandırılır ve enerjisi bir elektron ile pozitronun kombinasyonundan oluşan enerji değerine eşittir. Bu iki foton bir birlerine yaklaşık 180 derecelik açı ile zıt yönlere doğru yayılım gösterirler. Pozitronun elektron ile kombinasyonu öncesinden kalan rezidüel momentuma bağlı olarak anihilasyon fotonları her zaman tam 180 derece açı ile yayılmazlar (momentum kurallarının korunması). Bu nedenle yayılım yönlerinin ortalaması 180 derecenin biraz altında ya da üstünde olabilir. PET kamerada fotonları detekte etmek için iki detektör karşılıklı olarak yerleştirilir. Aynı anda zıt doğrultularda yayılan iki anihilasyon fotonunu eş zamanlı olarak detekte eden sistemlere anihilasyon koinsidans deteksiyon sistemi de denilir. Anihilasyon fotonlarının birbiri ile 180^0 zıt doğrultuda yayıldığı sanal hat LOR (Line of Response- eş cevap eğrisi) olarak adlandırılır. Koinsidans devrelerine LOR hatları boyunca giden fotonlar gerçek data olarak kaydedilir (84).

3.4.5.2. PET/BT nin fiziği ve çalışma prensibi

PET görüntülemede çakışan fotonların vücuttaki absorpsiyonu ve fotonların enerji kaybına bağlı olarak tümünün tespit edilememesi atenuasyon olarak bilinir. Vücut içerisindeki gerçek çakışma sayısı ile karşılaştırıldığında daha az foton çakışmasının

tespiti görüntüde veri kaybına neden olur. Veri kaybının derecesi hasta boyutuna göre kayda değer olarak değişiklik gösterebilmekte ve daha şişman hastalarda artmaktadır. Ayrıca çakışan fotonların tespit edilememesi görüntü artefaktlarına neden olmaktadır. Detektöre daha yakın vücut parçalarında atenuasyon daha az olmakta ve böylelikle çakışmalar daha iyi tespit edilmekte ve bu da vücudu sınırlayan yüzeylerde sanal bir aktivite oluşturmaktadır. Periaortik alan gibi vücudun daha derin bölgelerinde fotonların kamera tarafından tespit edilmeden önce vücuttaki diğer dokular tarafından atenu edilmesi nedeni ile görüntü kalitesi düşmektedir. Atenuasyonun düzeltilmesi PET/BT sisteminin BT komponentindeki X-ışınları yardımıyla yapılmaktadır. Böylelikle FDG'nin metabolik aktivitesi kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilmektedir.

Kombine PET/BT kamerasında vücudun atenuasyon haritası BT tarayıcısından X-ışınları yardımı ile oluşturulmakta ve PET komponentinin kamerası ile elde edilen emisyon taraması üzerine uygulanmaktadır. Böylelikle elde edilen görüntüde vücudun derin yapılarında olan aktivite ortaya çıkarılmakta ve ayrıca PET kamera kristallerine yakın bölgelerdeki aktivasyon gereksiz yere amplifiye edilmemektedir. PET/BT görüntülerinin isabetli olarak yorumlanması için hem atenuasyon düzeltilmesi yapılan hem de atenuasyon düzeltilmesi yapılmayan görüntülerin birlikte değerlendirilmesi gerekir. Çünkü akciğer ve deri gibi bölgeler atenuasyon düzeltilmemiş görüntüler ile daha iyi değerlendirilebilmektedir. Akciğerlerden kaynaklı fotonlar etraflarında çoğunlukla hava olduğundan çok fazla atenu olmazlar, aynı şekilde derideki fotonlarda çok fazla atenuasyona uğramadığı için atenuasyon düzeltilmemiş imajlarda daha iyi görünürler (85-87).

3.4.5.3. Klinik PET radyofarmakolojisi

3.4.5.3.1. Siklotron

Siklotron bir nükleer reaksiyon oluşturarak radyo izotop üretimi için kullanılan ve yüklü partikülleri yüksek hızda uygun bir hedefe ışınlayan bir partikül hızlandırıcısıdır. 1929 yılında Ernest O. Lawrence tarafından ilk defa tasarlanmıştır iki büyük mıknatısın yarım daire şeklinde manyetik alan oluşturulacak şekilde birleştirilmesiyle oluşur.

Partiküller siklotronun merkezine enjekte edilirler, manyetik alanın etkisinde partiküller dairesel bir yörüngede boşluğa ulaşana kadar dönmeye başlarlar. Boşlukta elektrik alanı bulunur ve bu alana giren partiküller manyetik alanın tersine bir frekansa sahip elektrik alanı sayesinde tekrar yönlendirilirler. Partikülün ışın hızı arttıkça partikülün spiral yörünge uzunluğu çap olarak artar ve istenilen hıza ulaşıldığında ışın cihazdan dışarı alınır. Dışarıda ince karbon kaplı folyoya yönlendirilirler ve bu folyo ile çarpışma iyon halindeki iki elektronun salınımına yol açar. Salınımdan hemen sonra bu negatif iyonlar spontan olarak pozitif iyonla dönüşürler, soyulan elektronlar folyo içerisinde durdurulur ve dışarı akım olarak verilir. Böylelikle işlemin dışına alınmış olurlar. Pozitif iyonlar mıknatıs yardımı ile bir hedefe yönlendirilir ve bu iyonların bombardımanı sayesinde bir nükleer reaksiyon oluşur ve istenen radyoaktif maddeler üretilir (88,89). Klinikte yaygın olarak kullanılan 4 tane pozitron yayıcı izotop vardır; Flor -18 (^{18}F), Karbon-11 (^{11}C), Azot-13 (^{13}N) ve Oksijen-15 (^{15}O). Yaygın olarak kullanılmalarının sebebi biyomoleküllere doğrudan yer değiştirme yoluyla kolayca girebilmeleridir (90). Bu moleküller radyoaktif olmayan karbon, azot, oksijen ve flor molekülleri ile aynı fizyolojik ve metabolik yolları izlerken aynı zamanda yaydıkları ışınlar sayesinde uygun cihazlarla vücut içerisinde takip edilebilmekte ve dahil oldukları fizyolojik ve metabolik yolların moleküler düzeyde görüntülenmesine olanak sağlamaktadır. Bu amaçla pozitron salıcısı radyonüklidlerle yapılan PET/BT görüntüleme çalışmalarında işaretlenmiş glukoz, amino asit, hormon molekülleri veya metabolik prekürsörler kullanılmaktadır (91).

Günümüzde PET/BT çalışmalarında en sık olarak ^{18}F FDG kullanılmaktadır. ^{18}F , siklotronda ^{18}O 'ce zenginleştirilmiş su veya oksijen gazı ile gerçekleştirilen ^{18}O (p,n) reaksiyonu ile (oksijenin protonla bombardımanı sonucunda) elde edilmektedir. Elde edilen

^{18}F , D-glukoz analogu ile bağlanarak ^{18}F -FDG üretilmektedir. ^{18}F 'in yarı ömrü 109.8 dakikadır. Diğer pozitron yayıcısı radyonüklidlere oranla yarı ömrünün uzun olması üretim yapan merkezlerden satın alınıp kullanılmasına olanak vermektedir (92).

3.4.5.3.2. Jeneratör ile üretilen PET radyonüklidleri

Onkolojide kullanılan birçok non-FDG PET ajanı bulunmaktadır. PET radyonüklid jeneratörlerin varlığı klinik PET çalışmalarında kullanılan birçok radyonüklid üretimine olanak sağlamaktadır. Bu radyonüklidlerden en önemli iki örnek germanium-68-gallium-68 jeneratöründen elde edilen ⁶⁸gallium ($t_{1/2}=68$ dk) ve strontium-82-rubidium-82 jeneratöründen elde edilen ultra kısa ömürlü rubidium-82 ($t_{1/2}$ 75 sn). ⁶⁸gallium primer olarak kanser görüntülemesinde kullanmakta ve somastatin reseptör bağımlı peptidler ile işaretlenerek nöroendokrin tümörlerin tanısında kullanılmaktadır. ⁶⁸gallium sitrat olarak enfeksiyon ve enflamasyon üzerinde de çalışılmaktadır. Rubidium-82 PET görüntülemede miyokardın kan akımını değerlendirmede faydalı bir yöntemdir. Burada rubidium potasyum analogu olarak iş görür (93).

3.4.5.4. FDG PET için hastanın kan glukoz seviyesi

Hasta FDG enjeksiyonu öncesinde en az 4-6 saat aç bırakılmalıdır. Hastanın aç kalması tetkike iki şekilde yardımcı olur. Serum glukoz seviyeleri ve endojen insülin seviyeleri çalışma esnasında düşük seviyede kalırlar. Sabah çekimi planlanan hastanın gece boyunca aç kalması tercih edilir. Düşük glukoz düzeyi glukozun hücresel uptake sırasında FDG ile yarışmasını azaltır. Artmış serum insülin seviyesi ise glukozun karaciğer, kas ve kardiyak uptakeini tetikleyerek yüksek arka plan aktivitesine neden olur. Optimum görüntü kalitesini sağlamak için değişik merkezler glukoz için değişik üst seviyeler belirlemektedirler. Genel olarak 150 mg/Dl nin altındaki glukoz seviyesi çoğunlukla tatmin edici sonuçlar verir (94-96).

3.4.5.5. Standart PET görüntüleme protokolleri

PET/BT görüntülemede görüntü alımında kullanılan çeşitli protokoller mevcuttur. Yetişkinlerde glukoz seviyesi uygun ise damar yolundan 10-20 miliCurie (mCi) FDG verilir. Çocuklarda ise 0.14-0.20 mCi/kg (minimum 1 mCi) FDG verilmesi önerilmektedir. FDG enjeksiyonundan sonra kas tutulumunu azaltmak için hasta sakin, rahat ve soğuk olmayan bir ortamda hareketsiz bir şekilde bekletilir ve bu süre içinde

hastaya aynı sebeple sedatize edici ilaç verilebilir. Bekleme süresi, FDG dağılımının dengeye ulaşması ve yeterli tümör tutulumunun oluşması için 45-60 dakikadır. Bu süre içinde vokal kordlar ile çiğneme ve yutmayla ilgili kasların FDG tutulumunu engellemek için hastaya konuşmaması ve gıda almaması söylenir. Süre dolduktan sonra mesane boşaltılır ve hasta sırtüstü pozisyonda PET/BT yatağına yatırılır. Öncelikle bir öncü BT görüntüsü alınır. Bunu takiben hasta incelemenin BT kısmına girer. Daha sonra da gantrinin içinde ilerletilerek PET görüntülerinin alındığı kısma gelir. Görüntülemeyi takiben bu iki veri kümesi bilgisayar yazılımları yardımıyla birleştirilerek füzyon görüntüleri oluşturulur. Tipik tüm vücut PET taraması beyinin bazalinden başlayarak kalçanın orta kesimine kadar devam eder ve bu prosedür genellikle hastanın boyuna bağlı olarak 5 yada 6 yatak pozisyonuna denk gelir. Sonuç olarak PET taraması tarayıcıya bağlı olarak 20-45 dakika sürer (97,98).

3.4.5.6. PET’de FDG’nin sayısal değeri

PET/BT görüntüleri öncelikle vizüel (kalitatif) olarak daha sonra semi kantitatif olarak değerlendirilir. Vizüel değerlendirmede; geri plan ve çevre doku aktivitesine göre artmış tutulum gösteren odaklar tespit edilir. Bir lezyonun artmış FDG aktivitesine sahip olup olmadığını gösteren ve malign ya da benign ayırımını değerlendirmede kullanılan değer, standardize edilmiş uptake değeridir (Standardized Uptake Value; SUV). SUV değeri; vücut ağırlığına ve enjekte edilen doza oranla birim tümör hacminde tutulan aktivite miktarını gösterir (99). Bu değer yükseldikçe ilgili lezyonun hipermetabolik ya da artmış malignite şüpheli olduğu düşünülür. Değerin doğru olarak hesaplanabilmesi için; hem atenüasyon, bozunma, rastlantısal saçılma ve ölü zaman için, hem de kan şekeri düzeyi, vücut ağırlığı, vücut yağ içeriği, enjeksiyondan sonra geçen zaman, ilgi alanının büyüklüğü ile PET/BT kamerasının uzaysal ayırma gücü (rezolüsyonu) için düzeltme yapılması gerekir. Semi kantitatif değerlendirmede genellikle “maximum Standardized Uptake Value (SUVmax)” adı verilen parametre kullanılır (100).

3.4.5.7. FDG lokalizasyonunun mekanizmaları

Prolifere olan tümör hücrelerinde aerobik glikolizisin yüksek oranı, malign hücrelerin FDG alımında önemli bir rol oynamaktadır. Bu doğrudan tümör hücre yüzeyinde (çoğunlukla GLUT 1 ve GLUT 3) glikoz taşıma moleküllerinin artmış ekspresyonu ve heksokinaz gibi (özellikle a izoformu) başlıca glikolitik enzimlerin artmış aktivitesine bağlıdır. Önceki aşamada kanser hücrelerine FDG kolaylaştırılmış difüzyon ile alınır, sonrasında FDG, FDG-6-fosfat'a dönüşür. Glikoz 6 fosfat izomerazın bağlayıcı yapısal ve geometrik özelliği, glikolizin diğer basamağına geçilmesini engeller ve FDG-6-fosfat sitoplazma içinde metabolik olarak tuzağa düşmüş olur (93). Kandan FDG geldiği ölçüde FDG-6-P, tümör hücresinde giderek artan bir biçimde birikmeye başlar. Tümör hücresinden çıkmasının tek yolu fosforilaz enzimleri ile FDG'ye dönüşüp hücre dışına taşınmasıdır. Ancak FDG-6-P'yi FDG'ye dönüştürecek glukoz-6-fosfataz enziminin hepatositler dışındaki dokularda çok az miktarda bulunması nedeniyle geri dönüşüm çok az miktarda olur ve FDG-6-P beyin, kalp ve tümör dokusu gibi aktif glikoliz gösteren dokularda glikoliz hızına bağlı olarak birikmeye devam eder. Malign tümörler gibi glukoz kullanımı ve metabolizması artmış dokularda FDG daha çok birikeceği için elde edilen PET görüntülerinde normal dokulara göre daha fazla sayım yoğunluğu gösteren odaklar olarak saptanırlar (101). Bazı malign tümörlerde düşük GLUT-1 ekspresyonu, düşük tümöral metabolik aktivite düzeyi ve malign hücre yoğunluğunun göreceli olarak az olması, FDG PET/BT görüntülemenin hatalı negatif yorumlanmasına neden olmaktadır. Bronkoalveolar kanser, nöroendokrin tümörler, karsinoid tümör, hepatosellüler karsinom, küçük lenfositik ve mantle hücreli lenfomalar, müsinöz adenokanserler FDG PET/BT'nin sınırlı klinik rolü olan malignitelerden bazılarıdır (102).

3.4.5.8. PET'in başlıca kullanım alanları

PET/BT klinikte en yaygın olarak onkoloji, kardiyoloji ve nöroloji alanlarında kullanılmaktadır. Başlangıçta klinik uygulamalar kalp ve beyin hastalıkları üzerinde yoğunlaşmışken günümüzde PET/BT' nin tüm klinik çalışmalarının büyük çoğunluğunu onkoloji oluşturmaktadır (103).

Onkolojik kullanım alanları genel olarak şu şekildedir. Lezyonların benign / malign ayırıcı tanısı, primeri bilinmeyen kanserlerde primer tümör ve metastazlarının araştırılması, yaygın hastalıkta en uygun biyopsi yerinin tespiti, tedavi öncesi evreleme, hasta hakkında prognostik değerlendirmeler yapılması, tümörün tedaviye (kemoterapi KT, radyoterapi RT) yanıtının değerlendirilmesi, tümörün progresyon/regresyonunun değerlendirilmesi, yeni lezyon/tümör markır artışı saptandığında yeniden evreleme, cerrahi sonrası nükslerin belirlenmesi, radyoterapi uygulanacak alanın belirlenmesi, radyasyon nekrozu ile rezidü ve/veya nüks tümöral kitlenin ayrılması. PET/BT ile KT ve RT tamamlandıktan sonra kalan canlı rezidüel tümör dokusunun gösterilmesi mümkündür. Bunun yanında erken dönemde tedavi ye yanıt alınamamasının gösterilmesi, alternatif tedavi seçeneklerini değerlendirmek bakımından önemli olabilir. Tedavi sonrası FDG tutulumunun azalması parsiyel yanıtın, tutulumun normale gelmesi ise tam yanıtın ve iyi prognozun göstergesi olarak görülmektedir (104).

3.4.5.9. Artefakt ve normal fizyolojik ya da benign patolojik varyantlar

PET'in doğru yorumlanabilmesi için FDG'nin normal biyodağılımının bilinmesinin yanı sıra artefakt birikimini (benign etiyoloji) de tanımak önemlidir. Dolaşımdan, metabolik ihtiyaç doğrultusunda, glukoz taşıyıcı proteinler (özellikle GLUT-1, GLUT-3) aracılığı ile hücre içerisine alınan FDG vücutta glukoz ile benzer biyodağılım gösterir (105). Serebral korteks glukoz kullanımı nedeni ile genellikle çok yoğun FDG tutulumuna sahiptir. Waldeyer halkasındaki lenfatik doku ile tonsillerde, dil kökünde ve glukoz sekresyonu nedeni ile de tükürük bezlerinde hafif düzeyde FDG tutulumu izlenebilir. Myokardiyal FDG aktivitesi kişinin açlık durumuna ve glisemi düzeyine göre değişiklik gösterir. Myokardda toklukta belirgin, açlık durumunda ise genellikle hafif düzeyde FDG tutulumu izlenir (106,107). FDG renal yolla atılır ve bu sebeple böbrek ve mesanede yoğun aktivite izlenir. Erkek ve kadın gonadal organlarında ve menstrüasyon sırasında uterusu da değişik düzeyde aktivite tutulumu saptanabilir. Hafif düzeyde heterojen artmış karaciğer aktivitesi FDG PET/BT görüntülemeye sıklıkla gözlenir. FDG'nin kas tutulumu normalde düşük düzeydedir ancak test öncesi yoğun egzersize bağlı olarak artmış kas tutulumu izlenebilir. Bu anormal tutulum hastanın tam dinlenme halinde olması ile minimize edilebilir. Düz kaslardaki peristaltizme bağlı olarak gastrointestinal sistemde, segmental veya diffüz

olmak üzere değişik düzey ve paternde FDG tutulumu izlenebilir. Premenapozal olgular ile hormon replasman tedavisi alanlar veya emziren kadınlarda meme dokusunda da değişik düzeyde FDG tutulumu gözlenebilmektedir (108). Kahverengi yağ dokusunda artmış tutulum, kemoterapi sonrası veya granülosit stimülan faktör (GCSF) verilmesi sonrası kemik iliğinde artmış tutulum olması veya kemoterapi sonrası timik rebound gibi çok sayıda normal fizyolojik tutulumlar mevcuttur. FDG nonspesifik ajan olup aktif inflamasyon, enfeksiyon odaklarında da tutulur. Enfeksiyon ve inflamasyon FDG PET'in hızla gelişen potansiyel rolünün olduğu alanlardır. Bu gibi durumların bir arada olduğu kanser hastalarında hastaların optimal yönetimi ve tanının doğru konması önemlidir (93).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Hasta grubu

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde mide kanseri tanısı almış Ocak - Haziran 2013 tarihleri arasında preoperatif evreleme amacıyla PET/BT çalışması yapılmış olan, yaşları 31 ile 80 arasında değişen (ortalama yaş 61.6 ± 9.9) toplam 50 hasta (36 erkek, 14 kadın) dahil edildi. Opere olmamış ve herhangi bir tedavi almamış olan endoskopik biyopsi sonucu mide kanseri tanısı almış PET/BT çalışması için kliniğimize yönlendirilmiş 50 hastaya ait PET/BT çalışmaları değerlendirildi. PET/BT çalışması öncesinde, enflamatuar hastalıklara bağlı serum CRP düzeyi yükselebileceğinden enfeksiyon, kollejen doku hastalığı ve diğer organların primer kanserleri olan hastalar çalışmanın dışında bırakıldı. Mide kanseri tanılı olgularda evreleme AJCC tarafından tanımlanan 7. evreleme sistemi kullanılarak yapıldı. Tüm hastalardan PET/BT çalışması öncesinde rutin olarak aydınlatılmış onam formu alındı.

4.2. PET/BT görüntüleme protokolü

Tüm hastaların PET/BT çalışması öncesi açlık kan şekeri ölçüldü ve açlık kan şekeri 150 mg/dl' den yüksek olan hastalara PET/BT çekimi yapılmadı. Hastalara FDG enjeksiyonundan altmış dakika önce 25 ml kontrast (Omnipaque 300mg/50mL, GE Healthcare) madde 1 litre su içinde oral yoldan verildi. En az 6 saat açlık sonrası 8-12 mCi (296-444 MBq) FDG IV yoldan enjekte edildi. Enjeksiyondan bir saat sonra anatomik lokalizasyon ve atenüasyon düzeltilmesi amacıyla tanısız olmayan BT görüntüleme yapıldı. BT görüntülemesinin özellikleri, 70 mAs ve 120 keV değerinde olup, hasta supin pozisyonda iken kranyumdan uyluğa doğru uygulandı. BT görüntülemesini takiben kafa tabanından, proksimal uyluğa doğru hasta supin pozisyonda iken 9 yatak pozisyonu ve her bir yatak pozisyonu 2 dakika süreli olmak üzere PET görüntüleme yapıldı. Çalışmada Siemens Biograph 16 TruePoint PET/BT cihazı kullanıldı.

4.3. PET/BT Görüntülerinin değerlendirilmesi ve verilerin elde edilmesi

PET/BT görüntüleri deneyimli bir nükleer tıp uzmanı ve nükleer tıp uzmanlık eğitimi alan hekim tarafından birlikte değerlendirildi. PET/BT görüntülerinin değerlendirilmesi öncesinde değerlendiriciler, hastaların anamnez bilgileri, hastaya ait geçmişte yapılmış anatomik görüntüleme çalışmalarının sonuçları, hastaların yakınmaları, tümör belirteçleri ve histopatolojik inceleme sonuçları hakkında bilgi aldı. Görüntülerin değerlendirilmesi esnasında iki değerlendiricinin farklı görüşte olduğu durumlarda değerlendiricilerin ortak kararı nihai sonuç olarak kabul edildi.

PET/BT görüntülerinin görsel olarak değerlendirilmesi sırasında FDG'nin fizyolojik tutulum alanları haricinde izlenen ve zemin aktiviteden ayırt edilebilen fokal, hipermetabolik aktivite tutulumları SUVmax değerlerinden bağımsız olarak patolojik kabul edildi.

Buna göre; mide dokusundaki fokal hipermetabolik aktiviteler lokal lezyon olarak kabul edildi. Karaciğerde, komşu parankimal dokudan daha yüksek tutulum izlenen fokal hipermetabolik aktiviteler karaciğer metastazı olarak değerlendirildi. Mezenterik alanda barsak duvarına uymayan fokal ya da diffüz artmış aktivite tutulumları peritoneal karsinomatozis olarak değerlendirildi. Barsak duvarına uyan alanlarda orta dereceli diffüz ya da segmental hipermetabolik alanlar fizyolojik olarak değerlendirilirken fokal artmış aktivite tutulumları metastaz kabul edildi.

Çalışmada ayrıca mide kanserinde PET/BT'nin doğru tanı koyma yüzdesi hasta bazında “doğru tanı konulan lezyonlar / tüm lezyonlar” oranı hesaplanılarak elde edildi.

PET/BT görüntülerinde saptanan lezyonların metabolik aktivitesinin semi kantitatif olarak değerlendirilmesi sırasında SUVmax değerleri kullanıldı. Tüm hastalara PET/BT çekim öncesi biyokimyasal testler yapılarak klasik tümör markırları AFP, CEA ve CA 19-9 Beckman Coulter DxI 800 cihazı ile immünokimyasal teknik ile bakıldı. Serum CRP düzeyleri Siemens BN Behring cihazı ile nefelometrik yöntem ile bakıldı. Primer tümörün SUVmax değerleri, tümörün evresi, tümörün invazyon derecesi, karaciğer metastazı, uzak metastaz varlığı, lef nodu invazyonu ile hastaların

serum tümör markırları (AFP, CEA, CA 19-9) ve serum CRP düzeyleri karşılaştırılarak istatistiksel değerlendirme yapıldı.

4.4. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler ve tanımlayıcı istatistikler yapılırken “SPSS for windows 15,0” paket programı (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Veriler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Analize dâhil edilen değişkenlere ait verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Smirnov Testi’yle analiz edilmiştir. CRP düzeyi, CEA düzeyi vb. sayısal değişkenlerin İki gruptan oluşan karaciğer metastazı, uzak metastaz vb. gruplarda analizinde Mann Whitney U Testi, 2 den fazla gruptaki analizlerinde Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. AFP değişkeni AFP artmış ve normal olarak 2 gruba ayrıldı. Bu grupta kategorik değişkenlerin analizinde Ki Kare Testi ve Fisher’s Exact Testi kullanıldı. CRP, AFP, CEA ve CA 19-9 düzeyinin primer tümörün SUVmax düzeyi gibi İki sayısal değişkenin birbiriyle ilişkili olup olmadığı Spearman Korelasyon Analiziyle tespit edildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ alınmıştır.

5. BULGULAR

5.1. Tanımlayıcı bulgular

Hasta seçimi kriterlerine uygun, biyopsi ile mide ca tanısı almış, preoperatif 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların 36'sı erkek (%72), 14'ü kadındı (%28) ve tüm hastaların yaşları 31 ile 80 arasında değişmekte idi (ortalama yaş $62,9 \pm 11$). Hastalara tedavi öncesi, evreleme amaçlı FDG-PET/BT çalışması yapıldı. FDG-PET/BT çalışması sonrası 24 (%48) hasta cerrahi tedavi olup 26 (%52) hasta inoperabl olarak değerlendirildi. Uzak metastazı olmasına rağmen 3 hastaya mide çıkış obstrüksiyonundan dolayı palyatif amaçlı total gastrektomi yapılmıştır. Opere edilen 24 hastanın 14 tanesine (%58) total gastrektomi, 10 tanesine (%42) distal subtotal gastrektomi uygulandı. Histopatoloji sonuçlarına göre 50 hastanın 11 tanesinde (%22) orta derecede diferansiye adenokarsinom, 7 tanesinde (%14) az diferansiye adenokarsinom, 2 tanesinde (%4) nöroendokrin diferansiyasyonlu adenokarsinom, 3 tanesinde (%6) taşlı yüzük hücreli karsinom, 3 tanesinde (%6) müsinöz adenokarsinom, 24 tanesinde (%48) tiplendirilmemiş/diğer adenokarsinom mevcuttu. TNM sınıflamasında 26 hasta (%52) Tx, 3 hasta (%6) T1b, 1 hasta (%2) T2, 20 hasta (%40) T4a, olarak sınıflandırıldı. Lenf nodu yayılımı açısından değerlendirildiğinde 26 hasta (%52) Nx, 4 hasta (%8) N0, 7 hasta (%14) N1, 6 hasta (%12) N2, 4 hasta (%8) N3a ve 3 hasta (%6) N3b olarak sınıflandırılmıştı. Uzak metastaz açısından değerlendirildiğinde ise 29 hastada (%58) PET/BT çalışması ile uzak metastaz saptanırken 21 hastada (%42) uzak metastaz yoktu.

Bu sonuçlara göre klinik evreleme açısından 3 hasta (%6) evre 1B, 3 hasta (%6) evre 2, 5 hasta (%10) evre 3A, 5 hasta (%10) evre 3B, 5 hasta (%10) evre 3C ve 29 hasta (%58) evre 4 olarak sınıflandırıldı. Çalışma kapsamındaki hastaların klinikopatolojik özellikleri Tablo-3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Çalışma kapsamındaki hastaların klinikopatolojik özellikleri.

	Hasta sayısı (%)
Cinsiyet	
Erkek	36 (%72)
Kadın	14 (%28)
Operasyon tipi	
Distal subtotal gastrektomi	10(%20)
Total gastrektomi	14(%28)
İnoperabl	26(%52)
Primer tümör patolojisi	
Az diferansiye adenokarsinom	7(%14)
Orta diferansiye adenokarsinom	11(%22)
Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom	3(%6)
Müsinöz adenokarsinom	3(%6)
Nöroendokrin diferansiyeli adenokarsinom	2(%4)
Tiplendirilmemiş/diğer adenokarsinom	24(%48)
Opere olan hastalarda lenfovasküler invazyon	
Var	20(%83)
Yok	4(%17)
Opere olan hastalarda perinöral invazyon	
Var	18(%75)
Yok	6(%25)
T EVRE	
Tx	26(%52)
T1b	3(%6)
T2	1(%2)
T4a	20(%40)

N EVRE	
Nx	26(%52)
N0	4(%8)
N1	7(%14)
N2	6(%12)
N3a	4(%8)
N3b	3(%6)
TNM EVRE	
IB	3 (%6)
II	3 (%6)
IIIA	5 (%10)
IIIB	5 (%10)
IIIC	5 (%10)
IV	29 (%58)
M EVRE	
M0	21(%42)
M1	29(%58)

5.2. FDG PET/BT bulguları

Değerlendirilen 50 FDG-PET/BT çalışması histopatolojik olarak mide kanseri tanısı konan hastalarda tedavi öncesi evreleme amaçlı yapıldı. Ortalama SUVmax değeri 11.35 (3.20- 26.91) olarak bulunmuştur. FDG-PET/BT'nin primer tümörü %87 sensitivite ile gösterdiği tespit edilmiştir. FDG-PET/BT ile tanı konulamayan hastaların 1'i müsinöz, 2'si ise taşlı yüzük hücreli adenokanserdi.

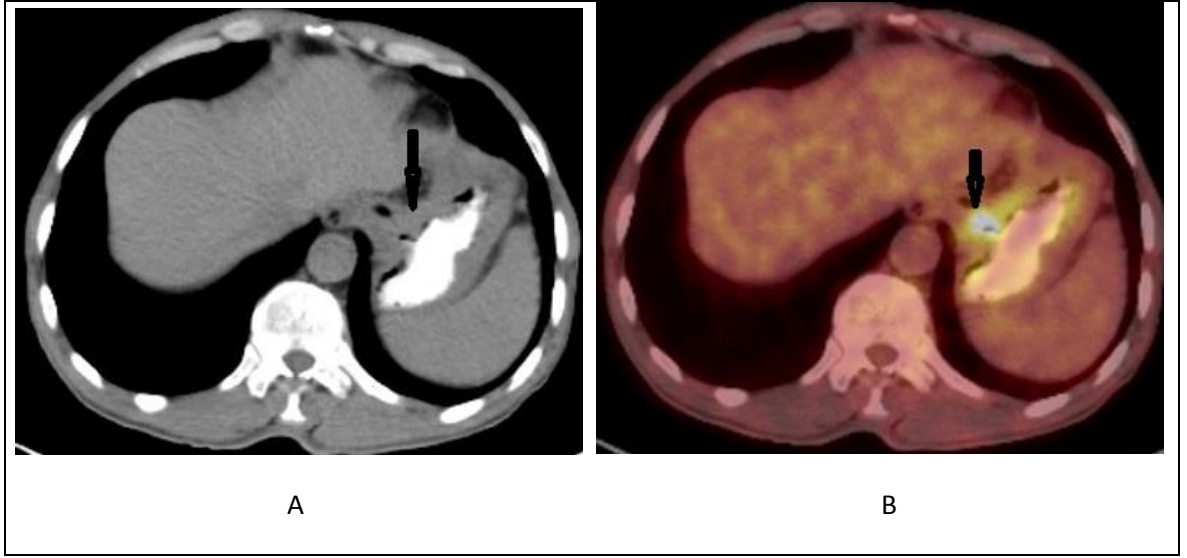
23 hastada karaciğer, 6 hastada da karaciğer hariç diğer uzak organ metastazları görülmüş, toplamda 29 hastada uzak metastaz mevcudiyeti FDG-PET/BT çalışması ile tespit edilmiştir.

Karaciğer metastazı olan hastalarda SUVmax ortalaması 13.5 ± 6.7 , karaciğer metastazı olmayanlarda 9.8 ± 6.2 olarak bulunmuş, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p:0.022$).

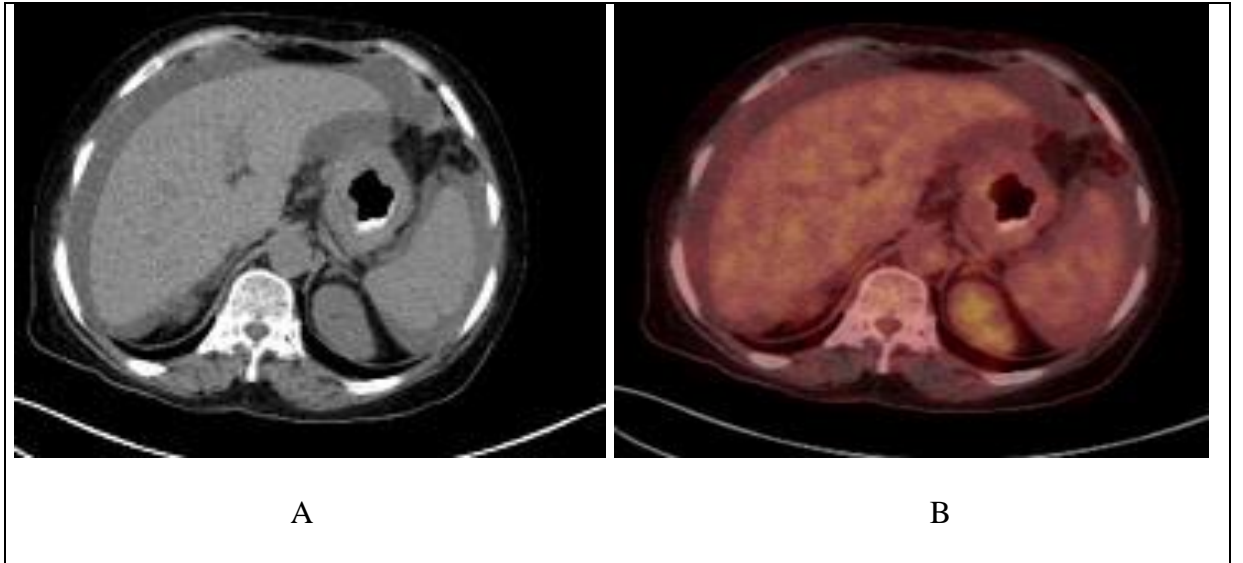
Uzak metastazı olan hastalarda SUVmax ortalaması 14.9 ± 6.3 , uzak metastazı olmayan hastalarda SUVmax ortalaması 7.4 ± 4.4 idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$).

Hastalar patolojik evreye göre değerlendirildiğinde 3 hasta (%6) evre 1, 3 hasta (%6) evre 2, 15 hasta (%30) evre 3, 29 hasta da (%58) evre 4 olarak tespit edilmiştir. Evre ile primer tümörün SUVmax değeri arasında pozitif yönde artan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.01$). Ayrıca SUVmax ile tümör invazyonu arasında pozitif yönde artan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p:0.011$).

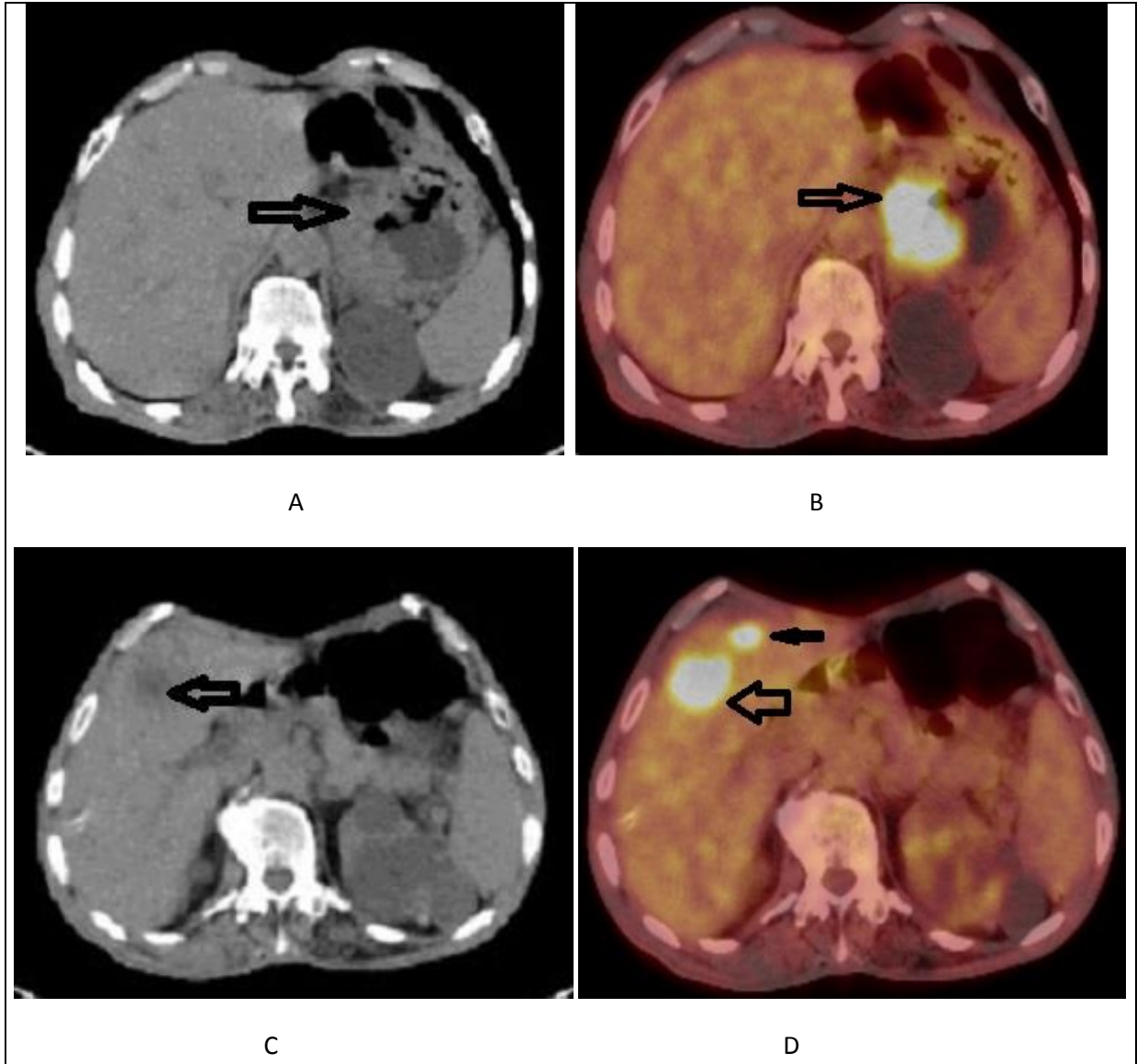
Tümördeki diferansiyasyon arttıkça ortalama SUVmax değerinde artış tespit edilmiştir. Az diferansiye adenokanserlerde SUVmax: 5.4 ± 1.7 iken; orta diferansiye adenokanserlerde SUVmax: 10.3 ± 4.8 olarak ölçülmüştür. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$).



Şekil 1. Aksiyel görüntülerde kardioözofageal bileşkede artmış FDG tutulumu gösteren lezyon (SUVmax: 7.35)



Şekil 2. Mide biyopsi sonucu Taşlı yüzük hücreli adenokanseri olan olguda PET/BT füzyon görüntülerde FDG tutulumu izlenmemiştir.



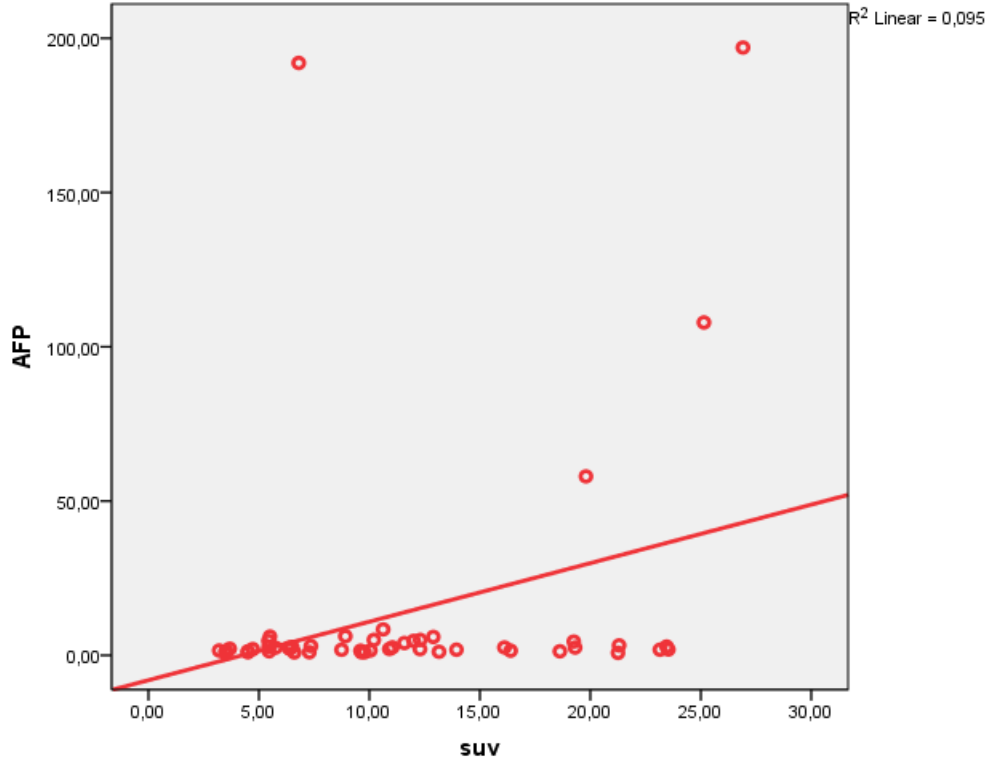
Şekil 3. Mide kardia yerleşimli (A) BT’de duvar kalınlaşması izlenen (B) PET/BT füzyon görüntüde artmış FDG tutulumu gösteren lezyon (SUVmax: 12.29). Karaciğerde (C) BT de hipodens olarak izlenen (D) PET/BT füzyon görüntüde artmış FDG (SUVmax: 15.9) tutulumu gösteren metastatik lezyon.

5.3. Tümör markırları

Preoperatif mide kanseri olgularında serum pozitifliği CRP, AFP, CEA ve CA 19-9 için sırası ile %52, % 30, %56, %44 idi.

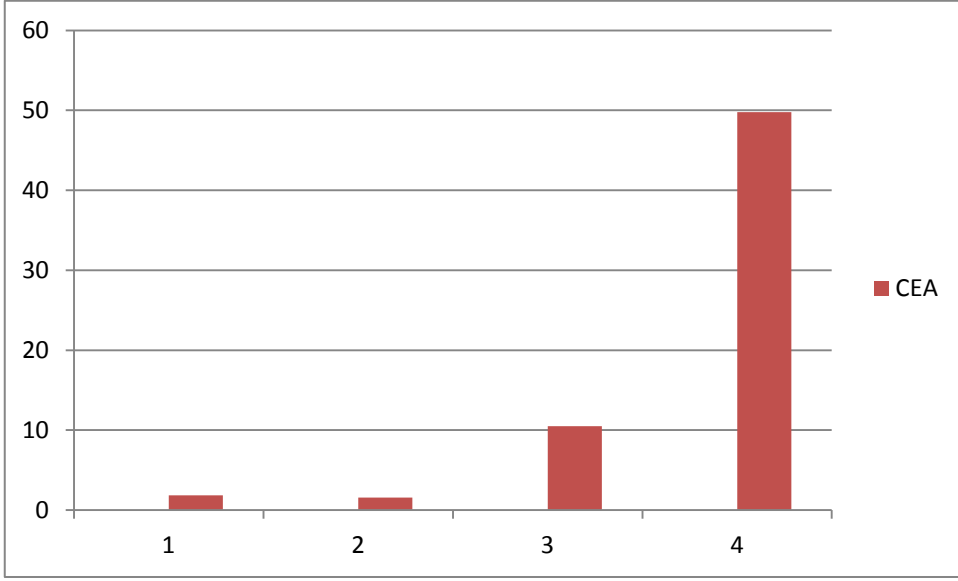
Primer tümörün SUVmax değeri ile hastaların AFP değeri arasında korelasyon analizinde pozitif yönde artan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir

(p:0.028). AFP değeri normal olan 35 hasta (%70) primer tümör SUVmax değerleri ortalaması: 10.26 ± 6.3 iken, AFP değeri artmış olan 15 hasta (%30) primer tümörün SUVmax değerleri ortalaması: 13.9 ± 6.9 olarak hesaplanmıştır. Yapılan istatistiksel analizde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (p:0.048).



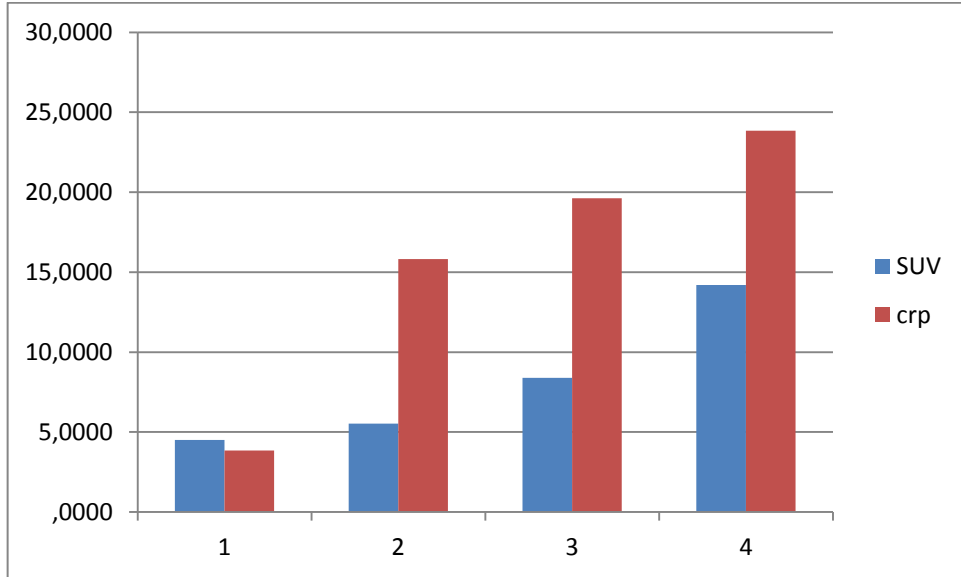
Şekil 4. Serum AFP değerleri ile primer tümörün SUVmax değerleri ile korelasyon grafisi

Hastaların serum CEA değeri ile evre arasında pozitif yönde artan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p:0.022). Hastaların serum CEA değeri ile uzak metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p:0.019). Hastaların serum CEA değeri ile tümör invazyonu arasında pozitif yönde artan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p:0.029). Hastaların serum CEA değeri ile SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p:0.113).



Şekil 5. Tümör evresine göre serum CEA ortalamaları.

CRP düzeyi 26 hastanın %52 sinde artmış, CRP düzeyi artan hastalar arasından 16 hastanın evre 4 olduğu görüldü. Primer tümörün SUVmax değeri ile CRP arasındaki korelasyon analizinde pozitif yönde bir artış görülmüş, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($r:0.96$, $p:0.17$).



Şekil 6. Serum CRP ve primer tümörün SUVmax ortalama değerlerinin evrelere göre arasındaki ilişki

CA 19-9 değerleri incelendiğinde 22 hastada %44'ünde yüksek bulunmuştur. Fakat yapılan istatistiksel analizde hastaların evresi ve SUVmax değeri ile herhangi bir ilişki gözlenmemiştir. Opere edilen 24 hastanın patolojisinde lenfovasküler invazyonu olan hastalarla olmayan hastaların serum CA 19-9 düzeylerini karşılaştırdığımızda; Lenfovakler invazyonu olan 20 hastanın 19'unda (%95) CA 19-9 düzeyi artmış, lenfovakler invazyonu olmayan 4 hastanın 2'sinde (%50) CA 19-9 düzeyi artmıştır. Yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark bulunmuştur (p:0.06).

6. TARTIŞMA

Mide kanseri sindirim sisteminde en sık görülen malign tümörlerinden biridir. Günümüze kadar orta ve ileri evre mide kanserlerinde bile cerrahi merkezli tedavi stratejisi tercih edilmektedir. Bu yüzden erken tanı, doğru klinik evreleme ve en uygun cerrahi tercihler prognozda çok önemlidir (109).

Mide kanserinin preoperatif TNM evrelemede rutinde en sık kullanılan noninvaziv yöntem spiral BT'dir. Fakat BT'nin bir anatomik görüntüleme yöntemi olması nedeni ile sensitivitesi ve spesifitesi hastalığın nodal evrelemede düşüktür (81). Çünkü lenf nodlarının boyutlarındaki artış enfektif ve enflamatuvar süreçlere de bağlı olabileceğinden metastatik lenf nodları olarak yanlış değerlendirilebilir (76). Bu yüzden PET/BT metabolik görüntüleme yöntemi olarak sadece morfolojiyi değil aynı zamanda tümöral dokudaki patolojik metabolik aktiviteyi de göstermektedir. BT ve PET çalışmalarını mide kanserinde preoperatif lenf nodu evrelemesi açısından karşılaştıran çalışmalar PET'in BT'ye üstün olmadığını göstermiştir. Bu da preoperatif lenf nodlarının primer tümörden PET'in düşük rezolüsyonu nedeni ile ayırt edememesinden kaynaklanmaktadır. Ancak PET ve BT kombine edildiğinde lenf nodu lokalizasyonunu daha iyi tespit ettiği bildirilmiştir (111,112).

Literatürde PET/BT'nin T evrelemede yerinin olmadığı, primer tümörü ise %58- %94 sensitivite ile gösterdiği bildirilmiştir (113). Mide kanserinin taşlı yüzük hücreli, müsinöz adenokarsinom ve az diferansiye adenokarsinom türlerinde FDG tutulumunun anlamlı derecede düşük olduğunu ve bu sebeple görüntülerin yanlış negatif olarak değerlendirilebileceğini bildiren yayınlar bulunmaktadır. Bu durum, çoğu taşlı yüzük hücreli ve müsinöz adenokarsinomlarda ki tümör hücre membranlarında GLUT - 1 ekspresyonunun olmamasına bağlı olarak PET/BT'de saptanamaması ile açıklanır (111,114,115). Bizim çalışmamızda da PET/BT'nin primer tümörü %94 sensitivite ile gösterdiği tespit edilmiştir ve PET/BT ile tanı konulamayan hastaların 1'inin müsinöz, 2'si nin ise taşlı yüzük hücreli adenokarsinom olduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda taşlı yüzük hücreli ve müsinöz adenokarsinom türlerinde, hasta bazında PET/BT'nin tanısal etkinliğinin daha düşük olduğunu saptadık. Stahl ve arkadaşları da müsinöz ve yüzük hücreli karsinomlarda diğer mide kanseri tiplerine göre FDG tutulumunun

anlamli derecede düşük olduğunu göstermiştir (116). Kim ve arkadaşları ile De Potter ve arkadaşları, çalışmalarında PET/BT'nin taşlı yüzük hücreli ve müsinöz adenokarsinom histolojisindeki tümörlerde tanisal etkinliğinin daha düşük olduğunu ancak diğer histolojik türler ile aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermişlerdir (117,118).

nceki alışmalar mide kanserinde tümörün diferansiasyon derecesi ile FDG tutulum düzeyi arasında bağlantı olduğunu bildirmiştir (114,119). Bizim yaptığımız çalışmada da az diferansiye adenokanserler ile orta derece diferansiye adenokanserler arasında SUVmax açısından anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Yoshiaka ve arkadaşları iyi diferansiye tiplerde az diferansiye tiplere oranla SUVmax değerinin anlamlı derecede farklılık gösterdiğini, ayrıca lenf nodu metastazı olan olgularda SUVmax değerinin anlamlı derecede farklılık gösterdiğini bildirmiştir (119).

SUVmax değerleri PET çalışmalarında enjekte edilen ¹⁸F-FDG'nin hastanın kilosu ve ¹⁸F-FDG'nin fiziksel bozunumuna bağlı olarak hesaplanan parametrelerden biridir (120). SUVmax değerinin, glukoz kullanımının fazla olduğu hızlı büyüyen tümörlerde, büyüme hızı düşük olan tümörlere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (121,122). Ayrıca tümör invazyonu arttıkça ortalama SUVmax değerinde artış olduğu gösterilmiştir (123). Bizim alışmamızda da primer tümörün SUVmax değerini ile tümörün evresi, tümör invazyonu ve uzak metastaz arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir.

CEA, gastrointestinal malignensiler ile ilişkisi en çok araştırılmış olan tümör markırıdır. Günümüzde mide kanserinde rutin olarak CEA ve CA 19-9 kullanılmaktadır. Preoperatif CEA düzeyi tümörün prognoz tahmininde kullanılmaktadır (39,124-127). Literatürde yüksek serum CEA düzeyleri mide kanserinin %15.9 ile %57.6'sında yüksek bulunmuştur (39,128,129). Çalışmamızda hastaların %56'sında serum CEA seviyesinde yükseklik saptanmış olup, daha önceki çalışmalarda bildirilen seviyeler ile benzerlik göstermiştir. Tümör evrelemesi, uzak metastaz, tümör invazyonu ile CEA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu ancak histopatolojik tip ile CEA arasında bir ilişki olmadığını saptadık. Ayrıca primer tümörün SUVmax değerini ile CEA arasında da korelasyon yoktu. Uçar ve

arkadaşları yaptığı çalışmada CEA pozitifliğinin karaciğer metastazı ile ilişkili olduğunu saptamışken, histopatolojik tip veya tümör evresi ile CEA düzeyi arasında bir ilişkisinin olmadığını bildirmişlerdir (130). Dirican ve arkadaşları serum CEA pozitifliği ile hastanın cinsiyeti (erkeklerde pozitiflik oranı daha yüksek), tümör evresi, tümör boyutu, lenf nodu metastazı, karaciğer metastazı, serozal invazyon ve peritoneal metastaz arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (131). Bayrak ve arkadaşları da serum CEA seviyesinin yüksekliği ile ileri evre hastalık, büyük tümör boyutu, serozal invazyon, karaciğer metastazı ve primer tümörün rezektabilitesi arasında istatistiksel anlamlı düzeyde korelasyon saptamışlardır (132). Kodera ve arkadaşlarının 663 mide kanserli hastada yaptığı çalışmada CEA serum seviyesindeki yükseklik ile karaciğer metastazı, peritoneal tutulum ve ileri evre hastalık arasında istatistiksel anlamlı düzeyde korelasyon saptamıştır (49). Ishigami ve arkadaşları 549 mide kanserli hastada yaptığı çalışmada ise serum CEA yüksekliği ile karaciğer metastazı, rezektabl olgularda primer tümörün rezektabilitesi ve tümör derinliği arasında anlamlı korelasyon saptamıştır (133).

CA 19-9 adhezyon molekülü olan bir tümör markıdır. Mide kanseri hastalarında farklı çalışmalardaki yüksekliği %16 - %44 arasında bulunmuştur (39,134). CA 19-9 seviyesi ile peritoneal metastaz arasında direk korelasyon bildirmiştir (124). Mide karsinomlarında serum CA 19-9 pozitifliği lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğuna dair çalışma mevcuttur (49,135). Çalışmamızda hastaların %44'ünde serum CA 19-9 seviyesinde yükseklik saptanmış olup, daha önceki çalışmalarda bildirilen seviyeler ile benzerlik göstermiştir ve özellikle lenfovasküler invazyonu olanlarda serum CA 19-9 oranları anlamlı oranda daha yüksek olarak bulunmuş ancak tümör evresi, uzak metastaz ve SUVmax ile bir ilişkisi olmadığı saptanmıştır. Bayrak ve arkadaşları serum CA 19-9 yüksekliği ile hastalık evresi, tümör boyutu, serozal invazyon, periton metastazı ve asit arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptamıştır (132). Dilege ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CA 19-9 serum seviyesi yüksekliği ile lenf nodu tutulumu, evre, vasküler invazyon ve tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptamıştır (136). Kodera ve arkadaşları yaptığı çalışmada ise CA 19-9 serum seviyesi yüksekliği ile karaciğer

metastazı, derinlik, tümör boyutu ve primer tümörün rezektabilitesi arasında istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmuştur (49).

Serum AFP düzeyi sıklıkla germ hücreli tümörler, hepatoselüler kanser ve AFP üreten mide kanserleri için bir belirteçtir (24,137). Mide kanserlerinde AFP yüksekliğinin karaciğer metastazı ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (24,44). AFP yüksekliği aynı zamanda karaciğer metastazı olan mide kanseri olan hastalarda kötü prognoz göstergesidir (44,137). Bizim çalışmamızda AFP değerleri ile SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcut iken. AFP değerleri ile histopatolojik tip, tümör invazyonu ve karaciğer metastazı arasında korelasyon olmadığını gözlemledik. Nakajima ve arkadaşları mide kanserinde AFP değerleri ile histopatolojik farklılık, lenf nodu metastazı, tümör invazyonu ve karaciğer metastazı arasında korelasyon olmadığını göstermiştir (138).

CRP üretimi proinflatuar stokinlerden IL-1, IL-6, tümör nekroz faktörü tarafından düzenlenir ve bu stokinlerin dolaşımdaki ürünlerinin hepatositlerde CRP sentezini artırdığı bildirilmiştir (139). CRP bazı tümör hücrelerince de üretilmektedir (140). Birçok çalışmaya dayalı bulgular yüksek serum CRP düzeyinin akciğer, prostat, over kanseri ve gastrointestinal kanserlerinde kaynaklanan bazı malign tümörlerde kötü prognoz indikatörü olarak göstermiştir (141,142). Serum CRP düzeyi rutinde kolayca ölçülebilen ucuz bir tetkiktir (143). Malignite tanısı olan hastalıklarda serum CRP yüksekliği muhtemelen tümör nekrozuna, bölgesel doku hasarına ve bununla ilişkili inflamasyona sekonder muhtemel bir cevaptır (144). Mide kanserinde ve mide kanseri progresyonunda CRP'nin yükseldiği bildirilmiştir (24,145,146). Bizim çalışmamızda hastaların %52'sinde CRP düzeyi yüksek olarak izlendi. Ayrıca primer tümörün SUVmax değeri ile CRP arasındaki pozitif yönde korelasyon görülmüş, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

7. SONUÇ

Sonuç olarak endoskopik biyopsi ile mide kanseri tanısı konan olgularımıza preoperatif evreleme amaçlı yapılan PET/BT ile bu hastaların postoperatif histopatolojik bulguları prospektif olarak değerlendirilmiştir. Mide kanserinde primer tümör SUVmax değeri ile tümör evresi, tümörün invazyon derinliği, uzak metastaz varlığı ve serum AFP düzeyi arasında korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Tümörün diferansiyasyon düzeyi arttıkça ortalama SUVmax değerinde de artış olduğu görülmüştür. Ayrıca primer tümörün SUVmax değeri ile CRP arasında da korelasyon olduğu saptanmıştır. FDG PET/BT'nin mide kanseri tanısında yüksek spesifite gösterdiği, CRP ve diğer serum tümör markırları ile birlikte değerlendirilmesinin daha faydalı olacağı kanaatine varılmıştır.

8. KAYNAKLAR

1. Department of Health, Executive Yuan, Taiwan, ROC. Analysis of main causes of death. In: 2007 statistics of death cause in Taiwan. 2008: 22-23.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E. American Cancer Society. Cancer statistics 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
3. Wang CS, Hsieh CC, Chao TC, et al. Resectable gastric cancer: operative mortality and survival analysis. *Chang Gung Med J* 2002; 25: 216-227.
4. Lim JS, Kim MJ, Yun MJ, et al. Comparison of CT and 18F-FDG PET for detecting peritoneal metastasis on the preoperative evaluation for gastric carcinoma. *Korean J Radiol* 2006; 7: 249-256.
5. Jadvar H, Tatlidil R, Garcia AA, Conti PS. Evaluation of recurrent gastric malignancy with FDG positron emission tomography. *Clin Radiol* 2003; 58: 215-221.
6. Drenth JP, Nagengast FM, Oyen WJ. Evaluation of premalignant colonic abnormalities: endoscopic validation of FDG-PET findings. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1766-1769.
7. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, et al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl med* 2003; 44: 1200-1209.
8. Song KY, Park SM, Kim SN, Park CH. The Role of Surgery in the Treatment of Recurrent Gastric Cancer. *Am J Surg* 2008; 196: 19-22.
9. Maehara Y, Hasuda S, Koga T, et al. Postoperative Outcome and Sites of recurrence in Patients following Curative Resection of Gastric Cancer. *Br J Surg* 2000; 87: 353-357.
10. Elgin Ozkan, Mine Araz, Cigdem Soydal and Ozlem N Kucuk. The role of 18F-FDG-PET/CT in the preoperative staging and posttherapy follow up of gastric

- cancer: Comparison with spiral CT. *World Journal of Surgical Oncology* 2011, 9: 75
11. Heikkilä K, Ebrahim S, Lawlor DA. A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61: 824-833.
 12. Gockel I, Dirksen K, Messow CM, Junginger T. Significance of preoperative C-reactive protein as a parameter of the perioperative course and long term prognosis in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the oesophagus. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3746-3750.
 13. Crumley ABC, McMillan DC, McKernan M, Going JJ, Shearer CJ, Stuart RC. An elevated C-reactive protein concentration, prior to surgery, predicts poor cancer-specific survival in patients undergoing resection for gastrooesophageal cancer. *Br J Cancer* 2006; 94: 1568-1571.
 14. McMillan DC, Canna K, McArdle CS. Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 215-219.
 15. Jamieson NB, Glen P, McMillan DC, McKay CJ, Foulis AK, Carter R, Imrie CW. Systemic inflammatory response predicts outcome in patients undergoing resection for ductal adenocarcinoma of pancreas. *Br J Cancer* 2005; 92: 21-23.
 16. Rosen MJ, Heniford BT. Endoluminal gastric surgery: The modern era of minimally invasive surgery. *Surg Clin North Am* 2005; 85: 989-1007.
 17. Sayek İ. *Temel Cerrahi. 2. Baskı. Güneş Kitabevi. Ankara. 1996: 896-899.*
 18. Mihmanlı M. *Mide Kanseri ve Cerrahi Tedavisi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2004: 7-10*
 19. Başaklar C. *Skandalakis Cerrahi Anatomi. Palme yayıncılık. Ankara 2008: 691-780.*
 20. Moore KL, Agur AMR. *Essential Clinical Anatomy. London; WWA Waverly Company. 1995: 98-101.*

21. Alacalı M. Mide Kanseri, Mide Kanseri Taramaları ve Mide Kanserinden Korunma, Ankara Medical Journal 2012; 12(4): 195-198
22. Konturek P.C, Konturek S. J, Brzozowski T. Gastric cancer and Helicobacter pylori infection. J Phys Pharmacol 2006; 57: 51-65.
23. Türkdoğan MK, Akman N, Tuncer İ ve ark. Epidemiological aspects of endemic upper gastrointestinal cancers in Eastern Turkey. Hepato-Gastroenterol 2005; 52: 496-500.
24. Göksel S. Mide Kanserinde etyoloji, patogenez ve patoloji. İstanbul; İstanbul Onkoloji Enstitüsü Yayınları. 1998: 181–216.
25. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, et al. Gastric cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2009; 71(2): 127-164.
26. Busuttil RA, Boussioutas A. Intestinal metaplasia: a premalignant lesion involved in gastric carcinogenesis. J Gastroenterol Hepatol. 2009; 24(2): 193-201.
27. Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. Principles & Practice of Oncology. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins. 2001: 1092-1126.
28. Boeing H. Epidemiological research in stomach cancer: progress over the last ten years. J Cancer Res Clin Oncol 1991; 117: 133–143.
29. Chan AOO, Wong BCY. Risk factors for gastric cancer. JAMA (the journal of the American Medical Association) 2007; 298: 1412-1419.
30. Marukami T. Pathomorphological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer. Gann monogr 1971; 11: 53-65.
31. Borrmann R. Geshwulste des magens und duodenums. In: Henke F, Lubarsch O (eds.). Handdbuch der speziellen pathologischen anatomie und histologie. Springer-Verlag. Berlin: 1926: 8-86.
32. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma. diffuse and so called intestinal type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 64: 34-38.

33. Fenoglio-Preiser C, Carnerio P, Correa P. In: Hamilton R, Aaltonen LA (eds.). *Tumours of the Digestive System*. 1st ed. Lyon: IARC; 2000: 37-52.
34. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so called intestinal type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-43.
35. Corson JD, Williamson R (eds.). *Surgery*. 2001 Ed. New York: Mosby 2001; ch 8, 1-18.
36. Ming SC. Gastric Carcinoma. A pathological classification. *Cancer* 1977; 393: 2475-85.
37. Watnabe H, Jass JR, Sobin HL. *Histological Classification of tumours*. Springer-Verlag, Berlin: 1990. p. 638-56.
38. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (eds.). *AJCC Cancer Staging Manual* (7th ed.). Springer, New York. 2009: 117-126.
39. Ychou M, Duffour J, Kramar A, Gourgou S, Grenier J. Clinical significance and prognostic value of CA 72-4 compared with CEA and CA 19-9 in patients with gastric cancer. *Dis Markers* 2000; 16: 105-110.
40. Gao ZL, Zhang C, Du GY, Lu ZJ. Clinical significance of changes in tumor markers, extracellular matrix, MMP-9 and VEGF in patients with gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1591-1595.
41. Adachi Y, Tsuchihashi J, Shiraishi N, Yasuda K, Etoh T, Kitano S. AFP-producing gastric carcinoma: multivariate analysis of prognostic factors in 270 patients. *Oncology* 2003; 65: 95-101.
42. Abelev GI, Perova SD, Khramkova NI, Postnikova ZA, Irlin IS. Production of embryonal alpha globulin by transplantable mouse hepatomas. *Transplantation* 1963; 1: 174-180.

43. Ishigami S, Natsugoe S, Nakashima H, et al. Biological aggressiveness of alpha-fetoprotein (AFP) positive gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 338–341.
44. Chang YC, Nagasue N, Kohno H, et al. Clinicopathologic features and long-term results of alpha fetoprotein producing gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1480–1485.
45. Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 1965; 122: 467–481.
46. Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn M, Herlyn D, Fuhrer P. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genetics* 1979; 5: 957–971.
47. Nakane Y, Okamura S, Akehira K, et al. Correlation of pre operative CEA antigen levels and prognosis of gastric cancer patients. *Cancer* 1994; 73: 2703–2708
48. Ikeda Y, Oomori H, Koyanagi N, et al. Prognostic value of combination assays for CEA and CA 19-9 in gastric cancer. *Oncology* 1995; 52: 483–486
49. Kodera Y, Yamanura Y, Torii A. The prognostic value of preoperative serum levels of CEA and CA 19-9 in patients with gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 49–56
50. Pectasides D, Mylonakis A, Kostopoulou M et al. CEA, CA 19-9 and CA-50 in monitoring gastric carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 348–353
51. Sowbhagya L, Gopinath KS, Natarajan R. Car-cino – embryonic antigen (CEA) in some malignant cancers. *Ind J Surg* 1990; 52(5): 208–214
52. Coventry BJ, Ashdown ML, Quinn MA, Markovic SN, Yatomi-Clarke SL, Robinson AP. CRP identifies homeostatic immune oscillations in cancer patients: a potential treatment targeting tool? *J Transl Med.* 2009; 7: 102.

53. De Mello J, Struthers L, Turner R, Cooper EH, Giles GR. Multivariate analyses as aids to diagnosis and assessment of prognosis in gastrointestinal cancer. *Br J Cancer* 1983; 48: 341-348.
54. Wu CW, Lui WY, P'eng FK, Wang SR. Alterations of humoral immunity in patients with gastric cancer. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1988; 6: 7-10.
55. Ilhan N, Ilhan N, Ilhan Y, Akbulut H, Kucuksu M. C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-6, vascular endothelial growth factor and oxidative metabolites in diagnosis of infection and staging in patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1115-1120.
56. Tsavaris N, Kosmas C, Kopterides P, et al. Retinol-binding protein, acute phase reactants and *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7174-7178.
57. Yamashita H, Kitayama J, Nagawa H. Hyper-fibrinogenemia is a useful predictor for lymphatic metas-tasis in human gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 595-600.
58. Karpeh MS, Brennan MF. Gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 1998; 5(7): 650-656.
59. Sadowski DC, Rabeneck L. Gastric ulcers at endoscopy: Brush, biopsy or both? . *The American Journal of Gastroenterology*. 1997; 92(4): 608-613.
60. Wang HH, Jonasson JG, Ducatman BS. Brushing cytology of the upper gastrointestinal tract. Obsolete or not? . *Acta Cytol*. 1991; 35(2): 195 -198.
61. Matsumoto Y, Yanai H, Tokiyama H, et al. Endoscopic ultrasonography for diagnosis of submucosal invasion in early gastric cancer. *J Gastroenterol*. 2000; 35(5): 326-331.
62. Tsendsuren T, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(1): 43-47.

63. Halvorsen RA, Yee J, McCormick VD. Diagnosis and staging of gastric cancer. *Semin Oncol.* 1996; 23(3): 325-335.
64. Kuntz C, Herfarth C. Imaging diagnosis for staging of gastric cancer. *Semin Surg Oncol.* 1999; 17(2): 96-102.
65. Mönig SP, Zirbes TK, Schröder W, et al. Staging of gastric cancer: correlation of lymph node size and metastatic infiltration. *AJR Am J Roentgenol.* 1999; 173(2): 365-367.
66. Angelelli G, Ianora AA, Scardapane A, et al. Role of computerized tomography in the staging of gastrointestinal neoplasms. *Semin Surg Oncol.* 2001; 20(2): 109 - 121.
67. Gastric cancer. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Version 2. 2011 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
68. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, et al. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009; 71(2): 127-164.
69. Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM (eds.). *The M. D. Anderson Surgical Oncology Handbook* (4th ed.). Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia. 2006: 205-240.
70. Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. *Radiol* 2004; 231: 305–332.
71. Bailey DL, Transmission scanning in emission tomography. *Eur J Nucl Med,* 1998; 25: 774- 787.
72. Delbeke D, Oncological application of FDG-PET Imaging. *J Nucl Med,* 1999; 40; 1706- 1715.
73. Nakamoto Y, Togashi K, Kaneta T, et al. Clinical value of whole-body FDG-PET for recurrent gastric cancer: a multicenter study. *Jpn J Clin Oncol.* 2009; 39(5): 297-302

74. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer*. 2005; 103(11): 2383-2390.
75. Lee JE, Hong SP, Ahn DH, et al. The role of 18 F-FDG PET/CT in the evaluation of gastric cancer recurrence after curative gastrectomy. *Yonsei Med J*. 2011; 52(1): 81-88.
76. Lim JS, Yun MJ, Kim MJ, et al. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics*. 2006; 26(1): 143-156.
77. Kim EY, Lee WJ, Choi D, et al. The value of PET/CT for preoperative staging of gastric cancer: comparison with contrast-enhanced CT. *Eur J Radiol*. 2011; 79(2): 183-188.
78. Yun M, Lim JS, Noh SH, et al. Lymph node staging of gastric cancer using (18)F-FDG PET: A comparison study with CT. *J Nucl Med* 2005; 46: 1582–1588.
79. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, et al. FDG-PET: Procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 115–124.
80. Tschmelitsch J, Weiser MR, Karpeh MS: Modern staging in gastric cancer. *Surg Oncol* 2000; 9: 23-30.
81. Dassen AE, Lips DJ, Hoekstra CJ, et al. FDG-PET has no definite role in preoperative imaging in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 449–455.
82. Vallböhmer D, Hölscher AH, Schneider PM, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose-Positron emission tomography for the assessment of histopathologic response and prognosis after completion of neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2010; 102(2): 135-140.
83. Özkan E, Araz M, Soydal Ç, et al. The role of 18F-FDG-PET/CT in the preoperative staging and posttherapy follow up of gastric cancer: comparison with spiral CT. *World J Surg Oncol*. 2011; 9: 75.

84. Beyer T, Townsend DW, Brun T, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J. Nucl. Med.* 2000; 41: 1369–1379.
85. Blodgett TM, Meltzer CC, Townsend DW. PET/CT: form and function. *Radiology* 2007; 242: 360–385.
86. Mawlawi O, Townsend DW. Multimodality imaging: An update on PET/CT technology. *Eur. J. NuclMed. Mol. Imag.* 2009; 36(1): 15–829.
87. Fahey FH, Palmer MR, Strauss KJ, et al. Dosimetry and Adequacy of CT based Attenuation Correction for Pediatric PET: Phantom Study1. *Radiology*, 2007; 243(1): 96-104.
88. Alavi A, Reivich M. Guest editorial: the conception of FDG-PET imaging. *Semin Nucl. Med.* 2002; 32: 2–5.
89. Ter-Pogossian MM, Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA. A positron emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). *Radiology* 1975; 114: 89–98.
90. Wahl RL. PET ve PET/BT Prensipler ve Uygulamalar (2. baskı). Caner B, Uğur Ö, Bozkurt MF (yazarlar). Rotatıp Ankara. 2011: 1-3.
91. Shields AF. Positron emission tomography measurement of tumor metabolism and growth: its expanding role in oncology. *Mol Imaging Biol.* 2006; 8(3): 141-150.
92. Ruth TJ, Wolf AF. Absolute crosssection for the production of ^{18}F via the $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ reaction. *Radiochimica Acta.* 1979; 26: 21-24.
93. Bakheet SM, Powe J. Benign causes of ^{18}F -FDG uptake on whole body imaging. *Semin Nucl Med* 1998; 28: 352–358.
94. Nijjar S, Patterson J, Ducharme J, et al. The effect of furosemide dose timing on bladder activity in oncology imaging with ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET/CT. *Nucl. Med. Commun.* 2010; 31: 167–172.
95. Nair N, Basu S. Selected cases demonstrating the value of furosemide-primed FDG PET in identifying adrenal involvement. *J. Nucl. Med. Technol.* 2005; 33: 166–171.

96. Beyer T, Antoch G, Muller S, et al. Acquisition pro-tocol considerations for combined PET/CT imaging. *J. Nucl. Med.* 2004; 45: 25–35.
97. Komar G, Teras M, Seppanen M, et al. Comparison of 2D and 3D performance for FDG PET with different acquisition times in oncological patient. *Nucl. Med. Commun.* 2009; 30: 16–24.
98. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ2, et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *Journal of nuclear Medicine*, 2006; 47(5): 885-895.
99. Saha GB (ed). *Basics of PET Imaging Physics, Chemistry and Regulations*. Springer New York. 2005: 39-57.
100. Wahl RL. PET ve PET/BT Prensipler ve Uygulamalar (2. baskı). Caner B, Uğur Ö, Bozkurt MF (yazarlar). Rotatıp Ankara. 2011: 106-110.
101. Jadvar H, Parker JA (eds.). *Clinical PET and PET/CT*. Springer london. 2005: 49-52.
102. Yamada A, Oguchi K, Fukushima M, et al. Evaluation of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography in gastric carcinoma: relation to histological subtypes, depth of tumor invasion, and glucose transporter-1 expression. *Ann Nucl Med* 2006; 20: 597-604.
103. Bailey DL, Townsend DW, Valk PE, Maisey MN (Eds.). *Positron Emission Tomography Basic Sciences*. Springer London. 2005: 2-3.
104. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. 18F-FDG PET evaluation of the response to therapy for lymphoma and for breast, lung and colorectal carcinoma. *J Nucl Med.* 2003; 44(2): 224-239.
105. Bos R, van Der Hoeven JJ, van Der Wale E, et al. Biologic correlates of (18) Fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 2002; 20(2): 379-387.

106. Jabour BA, Choi Y, Hoh CK, et al. Extracranial head and neck: PET imaging with 2- () fluoro-2-deoxy-D-glucose and MR imaging correlation. *Radiology*. 1993; 186: 27-35.
107. Schelbert HL. Myocardial metabolism. Assessment of blood flow and substrate metabolism in the myocardium of the normal human heart. In Schwaiger M, (ed). *Cardiac positron emission tomography*. Norwell Kluwer. 1996: 207-216.
108. Wahl RL. PET ve PET/BT Prensipler ve Uygulamalar (2. baskı). Caner B, Uğur Ö, Bozkurt MF (yazarlar). Rotatıp Ankara. 2011: 139-168.
109. Terry MB, Gaudet MM, Gammon MD. The epidemiology of gastric cancer. *Semin. Radiat. Oncol*. 2002; 12; 111-127.
110. Dassen AE, Lips DJ, Hoekstra CJ, Pruijt JF, Bosscha K: FDG-PET has no definite role in preoperative imaging in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(5): 449-455.
111. Kim SK, Kang W, Lee JS, et al. Assesment of Lymph node metastasis using 18F-FDG PET in patients with advanced gastric cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(2): 148-155
112. Podoloff DA, Advani RH, Allred C, et al. NCCN Task Force Report: Positron Emission Tomography (PET)/ Computed Tomography(CT) Scanning in Cancer.J *Natl Compr Canc Netw* 2007; 5(1): 1-22.
113. Lynch TB. Introduction. *PET/CT in Clinical Practice* Springer-Verlag London; 2007: 1-15.
114. Mochiki E, Kuwano H, Katoh H, et al. Evaluation of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography for gastric cancer. *World J Surg*. 2004; 28(3): 247-253.
115. Kawamura T, Kusakabe T, Sugino T, et al. Expression of glucose transporter-1 in human gastric carcinoma: association with tumor aggressiveness, metastasis, and patient survival. *Cancer*. 2001; 92(3): 634-641.

116. Stahl A, Ott K, Weber WA, Fink U, Siewert JR, Schwaiger M. Correlation of FDG uptake in gastric carcinomas with endoscopic and histopathological findings [abstract]. *J Nucl Med*. 2001; 42: 78.
117. De Potter T, Flamen P, Van Cutsem E, et al. Whole body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29: 525-529.
118. Kim DW, Park SA, Kim GC. Detecting the recurrence of gastric cancer after curative resection: comparison of FDG PET/CT and contrast-enhanced abdominal CT. *J Korean Med Sci*. 2011; 26(7): 875-880.
119. Yoshioka T, Yamaguchi K, Kubota K, et al. Evaluation of 18F-FDG PET in patients with advanced, metastatic, or recurrent gastric cancer. *J Nucl Med* 2003; 44: 690-699.
120. Woodard HQ, Bigler RE, Freed B: Letter: Expression of tissue isotope distribution. *J Nucl Med* 1975; 16: 958-959.
121. Adler LP, Blair HF, Williams RP, et al. Grading liposarcomas with PET using [18F] FDG. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14: 960-962.
122. Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EF, Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG. Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1348-1352.
123. Koga H, Sasaki M, Kuwabara Y, et al, An analysis of the physiological FDG uptake pattern in the stomach. *Ann Nucl Med*, 2003; 17: 733-738.
124. Shiraishi N, Sato K, Yasuda K, Inomata M, Kitano S. Multivariate prognostic study on large gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2007; 96: 14-18.
125. Duraker N, Celik AN. The prognostic significance of preoperative serum CA 19-9 in patients with respectable gastric carcinoma: comparison with CEA. *J Surg Oncol*. 2001; 76: 266-271.

126. Yamashita K, Sakuramoto S, Kikuchi S, Katada N, Kobayashi N, Watanabe M. Surgical resection of stage IV gastric cancer and prognosis. *Anticancer Res.* 2007; 27: 4381-4386.
127. González A, Vizoso F, Allende MT, Sánchez MT, Balibrea JL, Ruibal A. Preoperative CEA and TAG-72 serum levels as prognostic indicators in resectable gastric carcinoma. *Int J Biol Markers.* 1996; 11: 165-171
128. Tocchi A, Costa G, Lepre L, et al. The role of serum and gastric juice levels of carcinoembryonic antigen, CA19.9 and CA72.4 in patients with gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1998; 124: 450-455.
129. Gaspar MJ, Arribas I, Coca MC, Diez-Alonso M. Prognostic value of carcinoembryonic antigen, CA 19-9 and CA 72-4 in gastric carcinoma. *Tumor Biol.* 2001; 22: 318-322.
130. Ucar E, Semerci E, Ustun H, Yetim T, Huzmeli C, Gullu M. Prognostic value of preoperative CEA, CA 19-9, CA 72-4, and AFP levels in gastric cancer. *Advances in therapy,* 2008; 25(10): 1075-1084.
131. Dirican A, Ünal B, Işık B, ve ark. Mide Kanserlerinde Preoperatif Serum CEA, CA 19-9 ve AFP Düzeylerinin Klinikopatolojik Faktörlerle Korelasyonu. *Journal of Inonu University Medical Faculty,* 2009; 15(4): 233-237.
132. Bayrak M, Ölmez ÖF, Kurt E, ve ark. Lokal İleri ve Metastatik Mide Kanserli Hastalarda Tedavi Öncesi AFP, CEA ve CA 19-9 Serum Seviyeleri ile Klinikopatolojik Faktörlerin Arasındaki İlişki. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg.* 2011; 37(3): 139-143
133. Ishigami S, Natsugoe S, Hokita S, et al. Clinical importance of preoperative carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels in gastric cancer. *J Clin Gastroenterol.* 2001; 32: 41-44.
134. Carpelan-Holmström M, Louhimo J, Stenman UH, Alfthan H, Haglund C. CEA, CA 19-9 and CA 72-4 improve the diagnostic accuracy in gastrointestinal cancers. *Anticancer Res.* 2002; 22: 2311-2316.

135. Marelli D, Roviello F, De Stefano A. Serum levels in gastric carcinoma. *Oncology* 1999; 57: 55-62.
136. Dilege E, Mihmanli M, Demir U, et al. Prognostic value of preoperative CEA and CA 19-9 levels in resectable gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2010; 57: 674-677.
137. Libman E, Lemberger J, Kollin J. Alpha-fetoprotein in the serum of patients with primary gastric cancer and liver metastases. *Acta Hepatogastroenterol*. 1979; 26: 198-202.
138. Nakajima K, Takenori O, Suzuki T, et al. Impact of preoperative serum carcinoembryonic antigen, CA 19-9 and alpha-fetoprotein levels in gastric cancer patients. *Tumor Biol*.1998; 19: 464-469.
139. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med* 2000; 32: 274–278.
140. Nozoe T, Korenaga D, Futatsugi M, Saeki H, Maehara Y, Sugimachi K. Immunohistochemical expression of C-reactive protein in squamous cell carcinoma of the esophagus significance as a tumor marker. *Cancer Lett* 2003; 192: 89–95.
141. Hara M, Matsuzaki Y, Shimuzu T, et al. Preoperative serum C-reactive protein level in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2007; 27: 3001–3004.
142. Hefler LA, Concin N, Hofstetter G, et al. Serum C-reactive protein as independent prognostic variable in patients with ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 710–714.
143. Ledue TB, Weiner DL, Sipe J, Poulin SE, Collins MF, Rifai N. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A, and mannose binding protein in human serum. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 745-753.
144. Slaviero KA, Clarke SJ, Rivory LP. Inflammatory response: an unrecognised source of variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cancer chemotherapy. *Lancet Oncol* 2003; 4: 224-232.

145. Kono K, Amemiya H, Sekikawa T, et al. Clinicopathologic features of gastric cancers producing alpha-fetoprotein. *Dig Surg.* 2002; 19: 359-365.
146. Nakamura T, Tabuchi Y, Nakae S, Ohno M, Saitoh Y. Serum carcinoembryonic antigen levels and proliferating cell nuclear antigen labeling index for patients with colorectal carcinoma. Correlation with tumor progression and survival. *Cancer.* 1996; 77: 1741-1746.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**“MİDE KANSERİ TANILI HASTALARDA PREOPERATİF PET/BT
BULGULARI VE HİSTOPATOLOJİK VERİLERİ İLE CRP VE DİĞER
KLASİK TÜMÖR MARKIRLARININ KARŞILAŞTIRILMASI”**

Dr. Adem MAMAN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 17.06.2009

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 12.07.2013

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 12.07.2013

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr. Arif Kürşad AYAN

Jüri üyesi : Doç.Dr. Bedri SEVEN

Jüri üyesi : Yrd.Doç.Dr. Arif Kürşad AYAN

Jüri üyesi : Yrd.Doç.Dr. Ebru ÖRSAL

Jüri üyesi : Yrd.Doç.Dr. Burak ERDEMCI

Jüri üyesi : Yrd.Doç.Dr. Hilal KIZILTUNÇ ÖZMEN

Doç. Dr. Bedri SEVEN
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı

Temmuz-2013
ERZURUM