



Mide Malignitelerinde Moleküler Görüntüleme

Molecular Imaging in Stomach Malignancies

Ediz Beyhan¹, Tevfik Fikret Çermik²

¹Şırnak Devlet Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Şırnak, Türkiye

²Acıbadem Maslak Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Mide kanseri ileri evre tanı alındığında mortalitesi yüksektir. Primer tedavi yaklaşımı cerrahi olduğundan doğru evrelemenin yapılması tedavi yönetimi açısından önem arz etmektedir. Nükleer Tıpta en sık kullanılan moleküler görüntüleme yöntemi F-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) olup mide kanserinde evreleme, tedavi yanıtı değerlendirme ve nüks hastalık saptamada kullanılmaktadır. Son yıllarda hayatımıza giren Ga-68 fibroblast aktivasyon proteini inhibitörü (FAPI) PET/BT görüntülemenin de mide kanserinde üstün sonuçları bildirilmiştir. Bu derlemede literatürdeki moleküler görüntüleme yöntemlerinin mide kanserindeki yeri tüm yönleriyle ele alınmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gastrik kanserler, F-18 FDG, Ga-68 FAPI, PET/BT

Abstract

Gastric cancer has a high mortality rate when diagnosed at an advanced stage. Since the primary treatment approach is surgery, accurate staging is crucial for treatment management. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) is the most commonly used molecular imaging method in Nuclear Medicine, employed for staging, evaluation of treatment response, and detection of recurrent disease in gastric cancer. Recently, fibroblast activation protein inhibitors (FAPI) PET/CT imaging has entered the field, showing superior results in gastric cancer. This review discusses the role of molecular imaging modalities in gastric cancer from various perspectives.

Keywords: Gastric cancers, F-18 FDG, Ga-68 FAPI, PET/CT

Giriş

Mide kanseri dünyada en sık görülen ve en mortal 5. kanserdir. 2022 yılında 968.000 yeni olgu bildirilmiştir. Özellikle Güney Asya ülkelerinde en sık görülen kanser olarak başı çekmektedir. Erkeklerde ve altmış beş yaş üzerinde görülme sıklığı daha fazladır. Etiyolojisinde en çok suçlanan etken *Helicobacter pyloridir*. Bunun dışında alkol, sigara, tütülenmiş gıdalar, az meyve tüketimi, tuzlu gıdalar risk faktörleri arasındadır (1,2).

Mide kanserinin histopatolojik sınıflandırmasında en sık kullanılan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kılavuzunda adenokarsinomların güncel sınıflandırması şu şekildedir: Papiller, tübüler (iyi diferansiyel, orta diferansiyel, kötü

diferansiyel), zayıf koheziv (taşlı yüzük hücreli tip, diğer hücre tipleri), müsinöz, mikst tip. En sık görülen alt tip tübüler adenokarsinomdur. Ancak papiller karsinomlar daha sık karaciğer metastazı yapabildiğinden kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur (3). Bir diğer sık kullanılan sınıflama Lauren sınıflamasıdır: İntestinal, diffüz ve indeterminate olarak 3 alt gruptan oluşur. Özellikle prognoz hakkında yol gösterici bir sınıflandırmadır ve diffüz tip en kötü prognozlu alt tip olarak bildirilmiştir (4). Taşlı yüzük hücreli alt tipi ise sıklıkla diffüz tiplle ilişkilendirilmektedir. Daha genç yaş grubunda görülen bu tipin ileri evre hastalıkla ve kötü prognozla ilişkisi gösterilmiştir (5).

Mide kanserinin TNM evrelemesi Tablo 1 ve Tablo 2'de verilmiştir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Ediz Beyhan, Şırnak Devlet Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Şırnak, Türkiye
E-posta: edizbeyhan@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6833-4830



Copyright© 2024 Yazar. Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Copyright© 2024 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Nuclear Medicine Society.
This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

Erken evre intramukozal karsinomların tedavisi endoskopik rezeksiyon ile yapılabilmektedir. Bununla birlikte cT1b veya daha yüksek lokalize hastalıkta öncelikli tedavi cerrahidir. Bu hasta grubunda neoadjuvan ya da adjuvan kemoterapiler T ve N evresine veya cerrahi rezeksiyonun patolojide sınır pozitifliğine göre tedavi protokolüne eklenmektedir. Postoperatif lenf nodu pozitif hastalarda, cerrahi sınır pozitifse veya D2 rezeksiyon yapılmamışsa adjuvan kemoradyoterapi uygulanması önerilmektedir. Lokal ileri ya da progresif hastalıkta insan epidermal büyüme faktörü 2 (*human epidermal growth factor 2* - HER2) pozitifse trastuzumab, PDL-1 hedefli nivolumab, pembrolizumab, vasküler endotelial büyüme faktörü 2 inhibitörü ramucirumab gibi monoklonal antikorlar da kombine tedavilere eklenebilir (6,7).

Klinik evrelemede Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı kılavuzunda ilk basamakta endoskopik inceleme sonrası görüntüleme, kontrastlı abdomen, toraks, pelvik bilgisayarlı tomografi (BT) ve F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT önerilmektedir (6). Ancak Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği kılavuzu F-18 FDG PET/BT'nin okült metastaz şüphesi yoksa evreleme amaçlı rutinde önermemektedir (8). Tek başına BT'nin T evrelemede duyarlılığı evre ilerledikçe artarak %60-76, özgüllüğü %86-95 aralığında saptanmıştır (9). Bir çalışmada N evresinde kontrastlı BT ve F-18 FDG PET/BT benzer duyarlılık ve özgüllüğe sahip bulunsu da metastaz saptamada F-18 FDG PET/BT üstün bulunmuş olup iki modalitenin birlikte kullanımını önermişlerdir (10).

Endoskopik ultrason, erken mide kanserinin bölgesel evrelemede intramukozal tümörlerin tanısı, tedavisi ve bölgesel lenf nodlarının evrelemesi amacıyla kullanılabilir. Ancak diffüz tip tümörleri, kardiyoözofageal bileşke tümörlerini ve uzak lenf nodlarını saptamada yetersizdir (11). Manyetik rezonans (MR) görüntüleme tanıda ve takipte primer rol oynamamaktadır. Ancak peritoneal implant ve karaciğer metastazı varlığında ön plana çıkmaktadır. Son dönemlerde gelişen teknoloji ile özellikle difüzyon ağırlıklı görüntüleme sekansında T ve N evrelemede kontrastlı BT'den daha üstün sonuçlar elde edilse de mevcut kılavuzlarda birinci sıra görüntüleme modalitesi olarak yer almamaktadır (12,13).

F-18 FDG PET/BT Görüntüleme

FDG ile görüntüleme, Warburg etkisi olarak adlandırılan kanserli hücrelerin daha fazla glikoz tüketmesi prensibine dayanır. FDG glikoz benzeri bir

moleküldür ve hücrelere girişi glikoz transport proteini (GLUT) aracılığıyla olmaktadır. Hücre içinde heksokinaz-2 enzimi aracılığıyla florodeoksiglukoz-6-fosfata dönüşerek glikoz metabolizma sikluslarına girer (14).

Mide kanserli hastalarda tümör saptamada duyarlılığı %85, özgüllüğü %71 olarak bildirilmiştir. Ayrıca taşlı yüzük hücreli dışı tümörler ve GLUT-1 ekspresyonu FDG tutulumunun bağımsız prediktörüdür (15). Altini ve ark. (16) çalışmasında, primer tümörü saptamada F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu kontrastlı BT ile benzer iken, lenf nodu ve uzak metastaz saptamada F-18 FDG PET/BT üstün bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise lokal ileri mide kanseri olan hastaların uzak lenf nodu

Tablo 1. Mide kanserinde T (primer tümör) evrelemesi

T kategorisi	T kriteri
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Tümör yok
Tis	Karsinoma <i>in situ</i> : Lamina propria invazyonu olmayan primer tümör, high-grade displazi
T1	Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozaya invaze
T1a	Tümör lamina propria ya da muskularis mukozaya invaze
T1b	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör subserozal bağ dokuya invaze (visseral periton ya da çevre doku invazyonu olmaksızın)
T4	Tümör serozaya (visseral periton) ya da çevre doku/organlara invaze
T4a	Tümör serozaya (visseral periton) invaze
T4b	Tümör çevre doku/organlara invaze

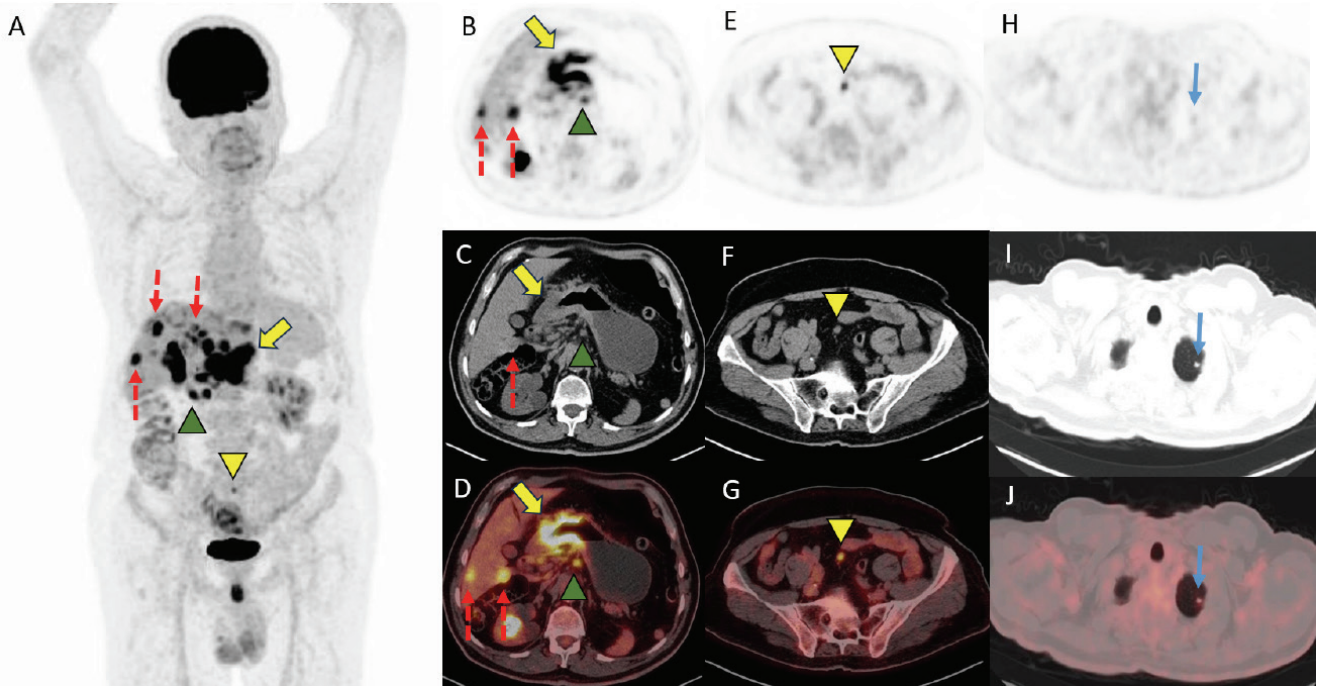
Tablo 2. N (bölgesel lenf nodu) ve M evrelemesi

N kategorisi	N kriteri
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-2 lenf nodu metastazı
N2	3-6 lenf nodu metastazı
N3	≥7 lenf nodu metastazı
N3a	7-15 lenf nodu metastazı
N3b	≥16 lenf nodu metastazı
M kategorisi	M kriteri
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

ve kemik metastazlarını saptamada F-18 FDG PET/BT'nin anlamlı katkısı gösterilmiştir (Şekil 1) (10).

Çok merkezli PLASTIC çalışmasında laporoskopik evreleme ile F-18 FDG PET/BT'nin inoperable hastalığı tespit etmede başarısı karşılaştırılmış olup, özellikle bölgesel lenf nodlarını, periton metastazını, T4 tümör ve diffüz tümörleri atlayabildiğini belirtmişlerdir. Ancak bu çalışmanın hasta seçiminde BT ile cerrahiye uygun olan hastaların alınması ve F-18 FDG PET/BT'de uzak metastaz saptanan inoperabl hastaların dışlanması F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığının literatüre kıyasla daha düşük bulunmasına sebep olmuştur (17). Otuz dört hasta ile yapılan bir çalışmada tedavi öncesi ve sonrası yapılan F-18 FDG PET/BT görüntülemesinde primer tümörün total lezyon glikolizindeki (TLG) değişim yüzdesi neoadjuvan tedavi yanıtını öngören belirteç olarak bulunmuştur. Ancak maksimum standart tutulum değeri (SUV_{maks}), ortalama standart tutulum değeri (SUV_{ort}), metabolik tümör volümü (MTV) gibi kantitatif parametrelerin patolojik yanıtı öngörmede anlamlı korelasyonu

bulunmamıştır (18). Xue ve ark. (19) yeni tanı almış mide kanseri hastalarında, primer tümörün TLG değerinin postoperatif lenf nodu metastazını öngörmede eşik değerini 23,2 olarak bulmuştur ve bu değer altında lineer bir ilişki saptanmıştır. Kim ve ark. (20) çalışmasında primer tümörün SUV_{maks} değeri $<5,74$ bulunan hastaların progresyonsuz sağkalımı anlamlı uzun bulunmuştur. Primer tümörün $>5,74$ SUV_{maks} ve $>16,42$ MTV değerleri progresyonsuz sağkalım açısından bağımsız risk faktörüdür. Ayrıca ileri evre ve lokal ileri hastalıkta nüks hastalık riskinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (20). Yetmiş bir hastanın dahil edildiği çalışmada, primer tümörün MTV ve SUV_{maks} değerleri baz alınarak yapılan heterojenite indeksinin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımın bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur (21). Bir başka çalışmada, mide kanseri tanılı inoperabl ve MET protoonkogeni pozitif hastalarda primer tümörün MTV ve TLG değerinin negatif hastalardan daha yüksek saptandığı, bu hastaların daha kısa sağkalım gösterdiği bulunmuştur (22). HER2 reseptörü ile F-18 FDG PET/BT



Şekil 1. Yetmiş altı yaşında erkek hasta, üst GIS endoskopisinde mide antrumda malign görünümlü ülser lezyon saptanan mide kansinomu şüpheli hastada evreleme amaçlı F-18 FDG PET/BT görüntülemesi [A] Maksimum Yoğunluk Projeksiyonu (MIP)]. Antrumda duvar kalınlaşmasının eşlik ettiği primer lezyonda yoğun F-18 FDG tutulumu (A, B, C, D sarı ok), perigastrik ve paraaortik yoğun F-18 FDG tutulumu izlenen metastatik lenf nodları (A, B, C, D, yeşil ok başı), karaciğerde çok sayıda F-18 FDG tutulumu gösteren metastatik lezyonlar (A, B, C, D, kesikli ok, subsantimetrik odaklar BT'de seçilememektedir). Pelvik girimde implant nodal lezyonda tutulum (A, E, F, G, sarı ok başı), sol akciğer apikalde metastatik F-18 FDG tutulumu izlenen nodüler lezyon (H, I, J, mavi ok)

FDG: Florodeoksiglukoz, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi

parametrelerinin ilişkisinin araştırıldığı çalışmada, taşlı yüzük hücreli karsinomların dışlanarak yapıldığı analizde HER2 pozitif hastaların primer tümör SUV_{maks} değeri anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuş ve SUV_{maks} için 6,2 eşik değeri saptanmıştır (23). İntestinal tip tümörlerde FDG tutulumu daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca nodal metastazları saptamada F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı düşük, özgüllüğü yüksek bulunmuştur (24). Mide ve gastroözofageal bileşke tümürlü hastalarda, neoadjuvan tedavi yanıtının F-18 FDG PET/BT ile değerlendirildiği çalışmada, genel sağkalım metabolik yanıtı hastalarda daha uzun saptanmıştır (25).

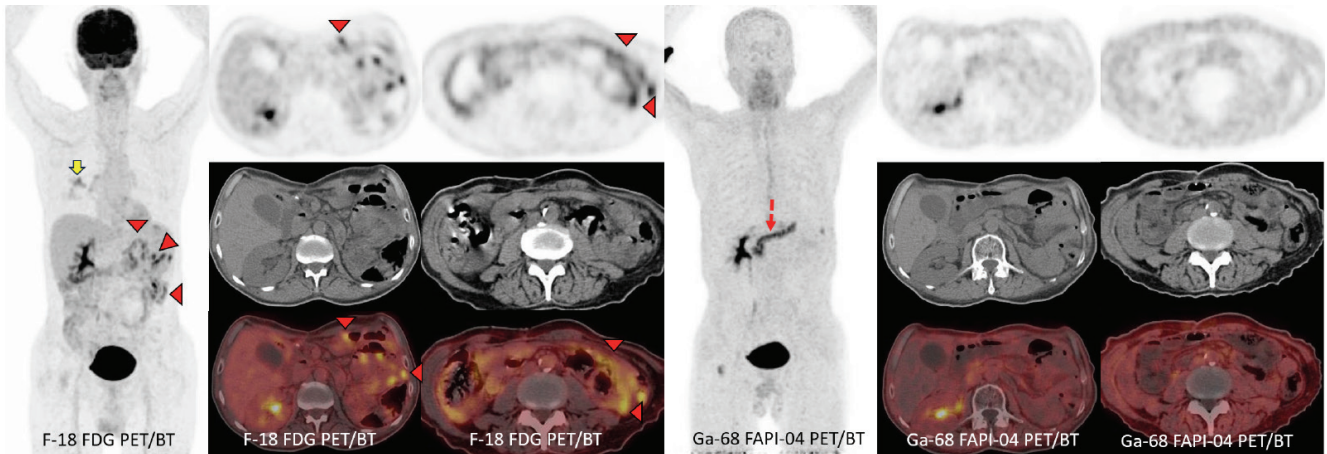
F-18 FDG PET/BT mide kanserinin cerrahi sonrası takibinde nüks hastalığı saptamada yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (26). Yapılan çalışmalarda, lokal nüksün ve takipte gelişen metastatik hastalığın saptanmasında F-18 FDG PET/BT'nin yüksek duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu gösterilmiştir (27,28). Asya popülasyonunda yapılan bir çalışmada nüks saptamada duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırasıyla %95, %79, %88 olarak bildirilmiştir (29).

Taşlı yüzük hücreli karsinomlar sıklıkla ileri evre hastalık ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (30). Bu grupta GLUT-1 ekspresyonunun düşük olduğundan FDG tutulumu da düşük düzeyde olmaktadır. Ayrıca kemoterapi rezistansı ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir (31).

Taşlı yüzük hücreli tümörlerde yüksek SUV_{maks} değerlerinin varlığı metastatik hastalık ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (32,33).

FAPI PET/BT Görüntüleme

Tümörleri çevreleyen stromalar tümör davranışında büyük rol oynamaktadır. Normal fibroblastlardan köken alan kanser ilişkili fibroblastlar ve eksprese ettiği fibroblast aktivasyon proteinleri bu mikroçevrede proliferasyon, tümör göçü, anjiyogenez gibi olaylardan sorumludur. Bu nedenle fibroblast aktivasyon proteinlerin ekspresyonu tümörlerde kötü prognoz ile ilişkilidir. Buradan yola çıkılarak fibroblast aktivasyon protein inhibitörü (FAPI) molekülü Ga-68, F-18 gibi radyoizotoplara bağlanarak moleküler görüntülemeye yeni bir döneme girilmiştir (34,35). Yapılan çalışmalarda görüntülemeye en sık kullanılanlar FAPI-04 ve FAPI-46 molekülü olmuştur (36). Yapılan ilk çalışmalarda çeşitli kanser tiplerinde yüksek tümör tutulumu ve tümör/tümör arka plan oranı izlenmiştir. En büyük avantajı ise FDG'ye kıyasla fizyolojik organ ve arka plan tutulumunun çok düşük olmasıdır (Şekil 2) (37,38). Özellikle FDG tutulumunun düşük olduğu hepatoselüler karsinom, müsinöz karsinomlar, renal hücreli karsinom, midenin taşlı yüzük hücreli karsinomu, diffüz mide tümörleri gibi lezyon saptamada üstünlüğü bildirilmiştir (39,40,41,42). Mide karsinomlarında da F-18 FDG'de midenin fizyolojik

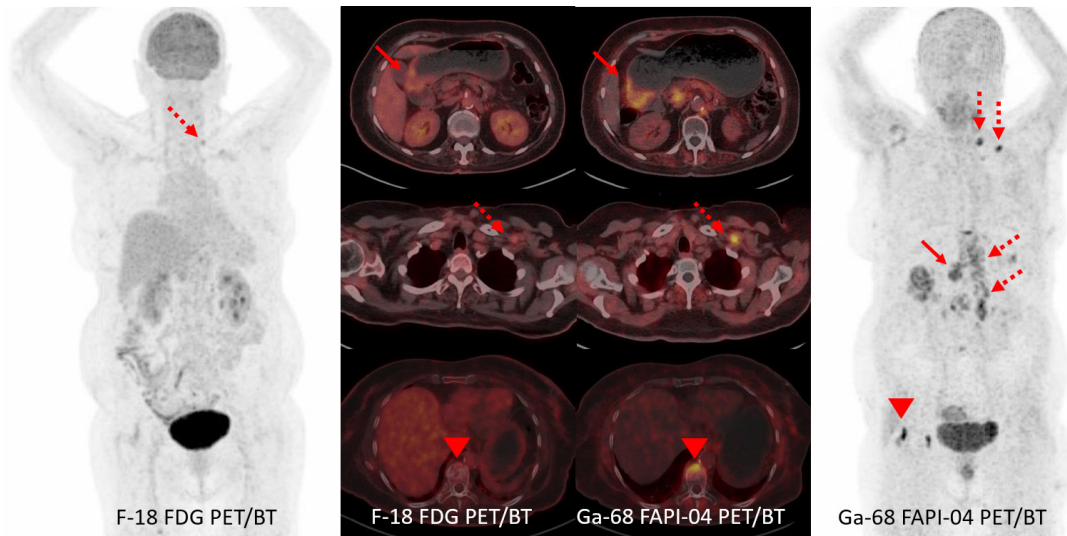


Şekil 2. Altmış üç yaşında erkek, 2 sene önce neoadjuvan kemoterapi sonrası total gastrektomi uygulanmış, patolojik tanısı müsinöz adenokarsinom olan hastaya 9 gün ara ile F-18 FDG PET/BT ve Ga-68-FAPI-04 PET/BT yapıldı. Batın üst kadranda bağırsak ansları çevresinde yer yer fokalleşen yaygın F-18 FDG tutulumları izlenirken (ok başı), Ga-68 FAPI PET/BT görüntülemeye bu alanlarda tutulum izlenmedi. Bu tutulum enflamatuvar bağırsak tutulumları (yanlış pozitif FDG tutulumu) ile uyumlu değerlendirildi. Ayrıca Ga-68 FAPI PET/BT'de fizyolojik diffüz pankreas tutulumu izlenmektedir (kesikli ok). Sağ akciğer alt lobda F-18 FDG tutulumu izlenen pnömonik konsolidasyon (sarı ok), Ga-68 FAPI görüntülemeye kadar geçen sürede gerilemiş ve bu alanda FAPI tutulumu izlenmemiştir. Hastanın takip kontrastlı BT, F-18 FDG PET/BT ve endoskopik incelemeleri normaldir. Halen hastaliksız izlemde takip edilmektedir.

FDG: Florodeoksiglukoz, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, FAPI: Fibroblast aktivasyon proteini inhibitörü

arka plan tutulumu, taşlı yüzük hücreli karsinom gibi alt tiplerinin düşük tutulumu gibi dezavantajlara karşılık Ga-68 FAPI ile üstün sonuçlar elde edilmiştir (Şekil 3) (43). Özellikle periton metastazlarında F-18 FDG'nin duyarlılığının düşük olması sebebiyle FAPI ön plana çıkmaktadır. Mide kanseri tanılı 61 hasta ile yapılan çalışmada hem primer tümörde hem de periton metastazlarını saptamada Ga-68 FAPI-04/F-18 FAPI-42 üstün bulunmuştur. Özellikle taşlı yüzük hücreli grupta primer tümörü saptamada duyarlılığı Ga-68 FAPI-04/F-18 FAPI-42 için %94, F-18 FDG için %57 bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca taşlı yüzük hücreli grubun primer Ga-68 FAPI SUV_{maks} değeri taşlı yüzük dış grubun SUV_{maks} değerinden düşük saptanmıştır (44). Taşlı yüzük hücreli karsinom tanılı hastalarla yapılan çalışmada primer tümörün duyarlılığı Ga-68 FAPI için %73 FDG için %18 bulunmuştur. Ayrıca tümör arka plan oranında, lokal nüks, uzak metastaz ve lenf nodu saptamada FAPI lehine anlamlı fark saptanmıştır (42). Gastrointestinal tümörlerde yapılan bir başka çalışmada ise periton metastazlarının Ga-68 FAPI-04 SUV_{maks} değerinin FDG'ye kıyasla anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur (45). Periton metastazlarını saptamada Ga-68 FAPI PET görüntüleme ile %100'e varan doğruluk oranları bildirilmiştir (46,47). Erken evre T1a tümörlerde FAPI negatifliği görüldüğü bildirilmiştir (42,48). Bazı çalışmalarda lenf nodu metastazını saptamada FDG

gibi FAPI de yeterli duyarlılığa ulaşmamıştır (49). Lin ve ark. (50) çalışmasında, primer tümörün ve lenf nodlarının tümör arka plan oranında, lenf nodunu lezyon bazlı saptamada anlamlı fark saptamıştır. Ancak N evresinde değişiklik Ga-68 FAPI %47 FDG %23 bulunmuş olup anlamlı fark bulunmamıştır. Gündoğan ve ark. (51) hasta bazlı lenf nodu saptamada Ga-68 FAPI-04'ü üstün bulmuşlardır. Gastrointestinal nüks tümörlerde hem lokal nüksü hem de nodal metastazların saptanmasında FAPI-04 üstünlüğü bildirilmiştir (52). Karaciğer metastazlarını saptamada fizyolojik arka plan tutulumu FAPI görüntülemeye olmadığından gerek mide karsinomlarında gerek diğer gastrointestinal tümörlerde, lezyon SUV_{maks} ve tümör-arka plan oranının Ga-68 FAPI-04 PET/BT'de F-18 FDG PET/BT'ye kıyasla anlamlı yüksekliği bildirilmiştir (44,53). Ancak Lin ve ark. (50) çalışmasında, karaciğer metastazı bulunan 3 hastanın, hasta ve lezyon bazlı analizinde her iki çalışma arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Bununla birlikte Ga-68 FAPI-04 PET/MR görüntüleme ile primer tümörün ve uzak metastazların tutulumunda ve saptanmasında anlamlı farklılık bulunurken, N evrelemesinde iki çalışma arasında anlamlı fark saptanmamıştır (54). Ayrıca bir başka çalışmada karaciğer başta olmak üzere uzak organ metastazlarının saptanmasında FAPI-04 PET/MR'nin FDG PET/BT'ye kıyasla avantajlı olduğu gösterilmiştir (55).



Şekil 3. Altmış yedi yaşında kadın, mide antrumda yaygın koheziv karsinom tanılı hasta. Ga68-FAPI-04 PET/BT'de primer tümör alanında yoğun Ga-68 FAPI tutulumu izlendi (kırmızı ok). Sol supraklavikuler metastatik lenf nodlarında ve retroperitoneal metastatik lenf nodlarında Ga-68 FAPI tutulum yoğunluğu F-18 FDG tutulumundan fazlaydı (kesikli ok). Vertebra korpusunda ve sağ femur başı çevresinde dejeneratif olarak değerlendirilen F-18 FDG'de izlenmeyen yanlı pozitif Ga-68 FAPI tutulumları izlendi (ok başı).

FDG: Florodeoksiglukoz, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, FAPI: Fibroblast aktivasyon proteini inhibitörü

F-18 FAPI-74 ile yapılan gastrointestinal karsinom tanılı hastaların dahil edildiği çalışmada, mide karsinomu hastalarında primer tümörün saptanmasında (FAPI %88 vs FDG %60) anlamlı fark saptanmıştır. F-18 FDG görüntülemeye kıyasla nüks ve metastatik hastalığı daha yüksek oranda saptayarak evrelemeye ve tedavi yönetimine katkısı vurgulanmıştır (56). FAPI molekülü ile görüntülemenin literatüre girişi sonrası son yıllarda gerek prognoz tayini ve tedavi yanıtı değerlendirmede gerekse teranostik açıdan önemli çalışmalar yürütülmektedir (57,58,59). Mide karsinomlarında neoadjuvan tedavi yanıtını öngörmenin 28 hasta ile araştırıldığı tek çalışmada, majör patolojik yanıt izlenen hastaların FAPI parametrelerindeki değişim yüzdesi minör yanıtlılara göre anlamlı düşük saptanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası FAPI SUV_{maks} ve tümör arka plan oranının değişimi tedavi rejimleri arasında da farklılık göstermiştir. Tedavi öncesi görüntüleme parametrelerinin yanıtı öngörmeye katkısı bulunamamıştır. SUV_{maks} ve tümör arka plan oranının yanıtı öngörmede kullanılabileceği vurgulanmıştır (60). Ayrıca neoadjuvan tedavi yanıtı değerlendirmede olgu bazında da yayınlar bulunmaktadır. Kemoterapi sonrası FAPI PET/BT ile değerlendirmede tümör lokalizasyonunda tedaviye bağlı gelişen fibrozis yanlış pozitif yorumlamalara sebebiyet verebilmektedir. Bu durum tedavi sonrası FAPI görüntülemenin en önemli kısıtlayıcı faktörü olacaktır (50,61). Bu alanda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diğer Moleküler Görüntüleme Ajanları

Literatürde diğer moleküler görüntüleme ajanlarına baktığımızda HER2 reseptörü hedefli çalışmalar mevcuttur. Ancak 64Cu-DOTA-trastuzumab veya 68Ga-ZHER2 ile PET/BT görüntülemeleri yapılmış henüz yaygın kullanıma girecek sonuçlar bildirilmemiştir (62,63). TREM2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2) tümör ilişkili makrofajların yüzeyinde eksprese edilen ve tümör dokusunda yoğun saptanan bir transmembran proteindir. Görüntüleme için uygun molekülün saptanması üzerine human-TREM2 hedefli 124I-ışaretili immüno-PET prelinik çalışması mevcut olup henüz insan deneyi yapılmamıştır (64).

Kaynaklar

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74:229-263.
- Yang WJ, Zhao HP, Yu Y, et al. Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2023;29:2452.
- Bell J, Nagtegaal I, Washington M, et al. WHO classification of tumours of the digestive system [Internet]. 5th ed. Board WC of TE, editor. Vol. 13, World Health Organization. 2019. 85-95 p.
- Del Arco CD, Medina LO, Muñoz LE, de las Heras SGG, Aceñero MJF. Is there still a place for conventional histopathology in the age of molecular medicine? Laurén classification, inflammatory infiltration and other current topics in gastric cancer diagnosis and prognosis. *Histol Histopathol*. 2021;36:587-613.
- Lorenzon L, Omejc M, Hu JK, et al. Difference Between Signet Ring Cell Gastric Cancers and Non-Signet Ring Cell Gastric Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021;1:618477.
- Network NCC. Gastric Cancer (Version 1.2022). Version 1.
- Chen Z Da, Zhang PF, Xi HQ, Wei B, Chen L, Tang Y. Recent Advances in the Diagnosis, Staging, Treatment, and Prognosis of Advanced Gastric Cancer: A Literature Review. *Front Med*. 2021;8:1-12.
- Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33:1005-1020.
- Gai QZ, Li XL, Li N, Li L, Meng Z, Chen AF. Clinical significance of multi-slice spiral CT, MRI combined with gastric contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of T staging of gastric cancer. *Clin Transl Oncol*. 2021;23:2036-2045.
- Kawanaka Y, Kitajima K, Fukushima K, et al. Added value of pretreatment 18F-FDG PET/CT for staging of advanced gastric cancer: Comparison with contrast-enhanced MDCT. *Eur J Radiol*. 2016;85:989-995.
- Papanikolaou IS, Triantafyllou M, Triantafyllou K, Rösch T. EUS in the management of gastric cancer. *Ann Gastroenterol*. 2011;24:9-15.
- Renzulli M, Clemente A, Spinelli D, et al. Gastric Cancer Staging: Is It Time for Magnetic Resonance Imaging? *Cancers (Basel)*. 2020;12:1402.
- Zhang Y, Yu J. The role of MRI in the diagnosis and treatment of gastric cancer. *Diagnostic Interv Radiol*. 2020;26:176.
- Upadhyay M, Samal J, Kandpal M, Singh OV, Vivekanandan P. The Warburg effect: Insights from the past decade. *Pharmacol Ther*. 2013;137:318-330.
- Kaneko Y, Murray WK, Link E, Hicks RJ, Duong C. Improving patient selection for 18F-FDG PET scanning in the staging of gastric cancer. *J Nucl Med*. 2015;56:523-529.
- Altini C, Niccoli Asabella A, Di Palo A, et al. 18F-FDG PET/CT Role in Staging of Gastric Carcinomas: Comparison with Conventional Contrast Enhancement Computed Tomography. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94.
- Gertsen EC, Brenkman HJF, Van Hillegersberg R, et al. 18F-Fludeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Laparoscopy for Staging of Locally Advanced Gastric Cancer: A Multicenter Prospective Dutch Cohort Study (PLASTIC). *JAMA Surg*. 2021;156:e215340-e215340.
- Jin L, Zhang L, Fu L, Song F, Cheng A. 18F-FDG PET/CT metabolism multi-parameter prediction of chemotherapy efficacy in locally progressive gastric cancer. *Ann Nucl Med*. 2024;38:475-482.

19. Xue XQ, Wang B, Yu WJ, et al. Relationship between total lesion glycolysis of primary lesions based on 18F-FDG PET/CT and lymph node metastasis in gastric adenocarcinoma: A cross-sectional preliminary study. *Nucl Med Commun.* 2022;43:114-121.
20. Kim J, Lim ST, Na CJ, et al. Pretreatment F-18 FDG PET/CT Parameters to Evaluate Progression-Free Survival in Gastric Cancer. *Nucl Med Mol Imaging.* 2014;48:33-40.
21. Wang J, Yu X, Shi A, et al. Predictive value of 18F-FDG PET/CT multi-metabolic parameters and tumor metabolic heterogeneity in the prognosis of gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149:14535-14547.
22. Liu G, Hu Y, Cheng X, et al. Volumetric parameters on 18F-FDG PET/CT predict the survival of patients with gastric cancer associated with their expression status of c-MET. *BMC Cancer.* 2019;19.
23. Chen R, Zhou X, Liu J, Huang G. Relationship Between 18 F-FDG PET/CT Findings and HER2 Expression in Gastric Cancer. *J Nucl Med.* 2016;57:1040-1044.
24. Bosch KD, Chicklore S, Cook GJ, et al. Staging FDG PET-CT changes management in patients with gastric adenocarcinoma who are eligible for radical treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47:759-767.
25. Schneider PM, Eshmuminov D, Rordorf T, et al. 18FDG-PET-CT identifies histopathological non-responders after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric and cardia cancer: cohort study. *BMC Cancer.* 2018;18.
26. Zou H, Zhao Y. 18FDG PET-CT for detecting gastric cancer recurrence after surgical resection: a meta-analysis. *Surg Oncol.* 2013;22:162-166.
27. Kim SJ, Cho YS, Moon SH, et al. Primary Tumor ¹⁸F-FDG Avidity Affects the Performance of ¹⁸F-FDG PET/CT for Detecting Gastric Cancer Recurrence. *J Nucl Med.* 2016;57:544-550.
28. Lee JW, Lee SM, Son MW, Lee MS. Diagnostic performance of FDG PET/CT for surveillance in asymptomatic gastric cancer patients after curative surgical resection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:881-888.
29. Sharma P, Singh H, Suman SKC, et al. 18F-FDG PET-CT for detecting recurrent gastric adenocarcinoma: Results from a Non-Oriental Asian population. *Nucl Med Commun.* 2012;33:960-966.
30. Pernot S, Voron T, Perkins G, Lagorce-Pages C, Berger A, Taieb J. Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge. *World J Gastroenterol.* 2015;21:11428.
31. Harada K, Patnana M, Wang X, et al. Low metabolic activity in primary gastric adenocarcinoma is associated with resistance to chemoradiation and the presence of signet ring cells. *Surg Today.* 2020;50:1223-1231.
32. Chon HJ, Kim C, Cho A, et al. The clinical implications of FDG-PET/CT differ according to histology in advanced gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2019;22:113-122.
33. Arslan E, Aksoy T, Gündoğan C, et al. Metabolic characteristics and diagnostic contribution of 18F-FDG PET/CT in gastric carcinomas. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2020;29:25-32.
34. Lindner T, Loktev A, Altmann A, et al. Development of Quinoline-Based Theranostic Ligands for the Targeting of Fibroblast Activation Protein. *J Nucl Med.* 2018;59:1415-1422.
35. Loktev A, Lindner T, Mier W, et al. A Tumor-Imaging Method Targeting Cancer-Associated Fibroblasts. *J Nucl Med.* 2018;59:1423-1429.
36. Loktev A, Lindner T, Burger EM, et al. Development of Fibroblast Activation Protein-Targeted Radiotracers with Improved Tumor Retention. *J Nucl Med.* 2019;60:1421-1429.
37. Çermik TF, Ergül N, Yılmaz B, Mercanoğlu G. Tumor Imaging With 68Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT: Comparison With 18F-FDG PET/CT in 22 Different Cancer Types. *Clin Nucl Med.* 2022;47:e333-e339.
38. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. 68 Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. *J Nucl Med.* 2019;60:801-805.
39. Shi X, Xing H, Yang X, et al. Comparison of PET imaging of activated fibroblasts and 18F-FDG for diagnosis of primary hepatic tumours: a prospective pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:1593-1603.
40. Civan C, Kuyumcu S, Has Simsek D, et al. The role of [68 Ga] Ga-FAPI-04 PET/CT in renal cell carcinoma: a preliminary study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2024;51:852-861.
41. Qiu L, Chen Y. 68 Ga-FAPI PET/CT Depicted Non-FDG-Avid Metastatic Appendiceal Mucinous Adenocarcinoma. *Radiology.* 2021;301:45-45.
42. Chen H, Pang Y, Li J, et al. Comparison of [68Ga]Ga-FAPI and [18F]FDG uptake in patients with gastric signet-ring-cell carcinoma: a multicenter retrospective study. *Eur Radiol.* 2023;33:1329-1341.
43. Pang Y, Zhao L, Luo Z, et al. Comparison of 68Ga-FAPI and 18F-FDG Uptake in Gastric, Duodenal, and Colorectal Cancers. *Radiology.* 2021;298:393-402.
44. Fu L, Huang S, Wu H, et al. Superiority of [68Ga]Ga-FAPI-04/[18F]FAPI-42 PET/CT to [18F]FDG PET/CT in delineating the primary tumor and peritoneal metastasis in initial gastric cancer. *Eur Radiol.* 2022;32:6281-6290.
45. Elboga U, Sahin E, Kus T, et al. Comparison of 68Ga-FAPI PET/CT and 18FDG PET/CT Modalities in Gastrointestinal System Malignancies with Peritoneal Involvement. *Mol imaging Biol.* 2022;24:789-797.
46. Kuten J, Levine C, Shamni O, et al. Head-to-head comparison of [68Ga]Ga-FAPI-04 and [18F]-FDG PET/CT in evaluating the extent of disease in gastric adenocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49:743-750.
47. Wang Y, Luo W, Li Y. [68Ga]Ga-FAPI-04 PET MRI/CT in the evaluation of gastric carcinomas compared with [18F]-FDG PET MRI/CT: a meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2023;28:34.
48. Miao Y, Feng R, Guo R, et al. Utility of [68Ga]FAPI-04 and [18F]FDG dual-tracer PET/CT in the initial evaluation of gastric cancer. *Eur Radiol.* 2023;33.
49. Liu X, Liu H, Gao C, Zeng W. Comparison of 68Ga-FAPI and 18F-FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic

- lesions in abdominal and pelvic malignancies: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2023;13:1093861.
50. Lin R, Lin Z, Chen Z, et al. [68Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in the evaluation of gastric cancer: comparison with [18F]FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49:2960-2971.
 51. Gündoğan C, Kömek H, Can C, et al. Comparison of 18F-FDG PET/CT and 68Ga-FAPI-04 PET/CT in the staging and restaging of gastric adenocarcinoma. *Nucl Med Commun.* 2022;43:64-72.
 52. Liu H, Yang X, Liu L, Qu G, Chen Y. Comparison of 18 F-FDG and 68 Ga-FAPI-04 Uptake in Postoperative Re-evaluation of Gastric, Duodenal, and Colorectal Cancers. *Clin Nucl Med.* 2023;48:304-308.
 53. Şahin E, Elboğa U, Çelen YZ, Sever ÖN, Çayırılı YB, Çimen U. Comparison of 68Ga-DOTA-FAPI and 18FDG PET/CT imaging modalities in the detection of liver metastases in patients with gastrointestinal system cancer. *Eur J Radiol.* 2021;142:109867.
 54. Du T, Zhang S, Cui XM, et al. Comparison of [68Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [18F]FDG PET/MRI in the Preoperative Diagnosis of Gastric Cancer. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2023;2023.
 55. Qin C, Shao F, Gai Y, et al. 68Ga-DOTA-FAPI-04 PET/MR in the Evaluation of Gastric Carcinomas: Comparison with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2022;63:81-88.
 56. Xu W, Cai J, Peng T, et al. Fibroblast Activation Protein-Targeted PET/CT with 18F-Fibroblast Activation Protein Inhibitor-74 for Evaluation of Gastrointestinal Cancer: Comparison with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2024;65.
 57. Baum RP, Schuchardt C, Singh A, et al. Feasibility, Biodistribution, and Preliminary Dosimetry in Peptide-Targeted Radionuclide Therapy of Diverse Adenocarcinomas Using 177 Lu-FAP-2286: First-in-Humans Results. *J Nucl Med.* 2022;63:415-423.
 58. Ding J, Qiu J, Hao Z, et al. Prognostic value of preoperative [68 Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma in correlation with immunohistological characteristics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50:1780-1791.
 59. Eshet Y, Tau N, Levanon K, et al. The Role of 68 Ga-FAPI PET/CT in Breast Cancer Response Assessment and Follow-Up. *Clin Nucl Med.* 2023;48:685-688.
 60. Miao Y, Feng R, Yu T, et al. Value of 68Ga-FAPI-04 and 18F-FDG PET/CT in Early Prediction of Pathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Gastric Cancer. *J Nucl Med.* 2024;65:213-220.
 61. Af Burén S, Tran TA, Klevebro F, Holstensson M, Axelsson R. A 68Ga-FAPI-46 PET/CT Imaging Pitfall in Assessing Residual Gastric Cancer Early After Chemotherapy. *Clin Nucl Med.* 2022;47:644-645.
 62. Zhou N, Guo X, Yang M, Zhu H, Yang Z. 68Ga-ZHER2 PET/CT Reveals HER2-Positive Metastatic Gastric Cancer With Better Image Quality Than 18F-FDG. *Clin Nucl Med.* 2020;45:e101-e102.
 63. Hernandez MC, Yazaki P, Mortimer JE, et al. Pilot study of HER2 targeted 64Cu-DOTA-tagged PET imaging in gastric cancer patients. *Nucl Med Commun.* 2023;44:1151-1155.
 64. Shi D, Xu Z, Cheng Y, et al. 124I-Labeled Immuno-PET Targeting hTREM2 for the Diagnosis of Gastric Carcinoma. *Mol Pharm.* 2023;20:2235-2244.