



**T.C.**

**SAĐLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL SAĐLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ  
NÜKLEER TIP KLİNİĞİ**

**MİDE KANSERİNDE Ga-68 FAPI-04 PET/BT'NİN EVRELEME VE  
PROGNOZ BELİRLEMEYE KATKISI**

**Dr. Ediz Beyhan**

**İSTANBUL/2023**





**T.C.**

**SAĐLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**İSTANBUL SAĐLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**NÜKLEER TIP KLİNİĞİ**

**MİDE KANSERİNDE Ga-68 FAPI-04 PET/BT'NİN EVRELEME VE  
PROGNOZ BELİRLEMeye KATKISI**

**Dr. Ediz Beyhan**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tefik Fikret Çermik**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2023**

## TEŞEKKÜR

Nükleer Tıp uzmanlık eğitimim süresince akademik bilgisi, deneyimi ve vizyonu sayesinde yetişmemde çok büyük katkıları olan, tezimin başından itibaren her aşamasında destek sağlayan, her ihtiyacımız olduğunda yardımını esirgemeyen, öğrencisi olmaktan onur duyduğum tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Tevfik Fikret Çermik'e,

Bilgisinden ve tecrübesinden faydalandığım, akademik anlamda büyük desteği olan ve her konuda sabırla yardımını esirgemeyen hocalarım Sayın Prof. Dr. Nurhan Ergül'e ve Sayın Doç. Dr. Esra Arslan'a,

Her konuda bilgisiyle, sorularıma karşı sabırla yardımcı olan, tezime de katkılarından ötürü Sayın Uzm. Dr. Göksel Alçın'a ve Sayın Doç. Dr. Tamer Aksoy'a, eğitimim süresince tecrübelerinden faydalandığım Sayın Uzm. Dr. Çiğdem Şen'e, Uzm. Dr. Serap Nişli'ye, Uzm. Dr. Hediye Çiftçi'ye, Uzm. Dr. Yasemin Akın'a,

Bu süreçte birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve her konuda desteklerini gördüğüm sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Özge Erol Fenercioğlu'na, Dr. Rahime Şahin'e, Dr. Mehmet Can Baloğlu'na, Dr. Ömer Faruk Şahin'e, Dr. Zehranur Tosunoğlu'na, Dr. Ertuğrul Öztürk'e, ayrıca bu süre zarfında birlikte çalıştığımız hemşire, tekniker, sekreter ve tüm klinik personeline,

Ve son olarak bugünlere gelmemi borçlu olduğum, her zaman beni destekleyen, uzaktan bile olsa zor anlarımda yanımda olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

## İçindekiler

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1 MİDE ANATOMİSİ.....	2
2.2 MİDE KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	3
2.3 MİDE KANSERİNDE HİSTOPATOLOJİK VE KLİNİK EVRELEME.	3
2.4 GÜNCEL TEDAVİ .....	8
2.5 MİDE KANSERİNDE F-18 FDG PET/BT İLE GÖRÜNTÜLEME .....	8
2.6 Ga-68 FAPI PET/BT GÖRÜNTÜLEME .....	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	11
3.1 HASTA SEÇİMİ.....	11
3.2 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ .....	11
3.3 Ga-68 FAPI-04 SENTEZİ .....	12
3.4 GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ .....	13
3.5 GÖRÜNTÜLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	14
3.6 TAKİP.....	14
3.7 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	15
4. BULGULAR .....	15
4.1 F-18 FDG PET/BT ve Ga-68 FAPI PET/BT BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ .....	17
4.2 TEDAVİ YÖNETİMİ.....	23
4.3 SAĞKALIM ANALİZLERİ.....	24
5. TARTIŞMA .....	26
6. SONUÇLAR .....	33
7. OLGULAR.....	33
KAYNAKLAR .....	37

ÖZGEÇMİŞ .....	50
EKLER.....	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>



## KISALTMALAR

<b>AJCC</b>	: American Joint Committee on Cancer
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>EUS</b>	: Endoskopik ultrasonografi
<b>F-18</b>	: Flor-18
<b>FAP</b>	: Fibroblast aktivasyon proteini
<b>FAPI</b>	: Fibroblast aktivasyon protein inhibitörü
<b>FDG</b>	: Florodeoksiglukoz
<b>Ga-68</b>	: Galyum-68
<b>GLUT</b>	: Glukoz transporter
<b>HER2</b>	: Human epidermal growth factor reseptör 2
<b>JGCA</b>	: Japanese Gastric Cancer Association
<b>KeV</b>	: Kiloelektronvolt
<b>Lu-177</b>	: Lutesyum-177
<b>mCi</b>	: Milicurie
<b>MIP</b>	: Maximum intensity projection
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>NCCN</b>	: National Comprehensive Cancer Network
<b>OSEM</b>	: Ordered subset expectation maximization
<b>PDL 1</b>	: Programmed death-ligand 1
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografisi
<b>PSF</b>	: Point-spread-function
<b>SUVmax</b>	: Maksimum standart uptake değeri
<b>SUVmean</b>	: Ortalama standart uptake değeri
<b>TAO</b>	: Tümör arkaplan oranı
<b>TNM</b>	: Tümör, lenf nodu, metastaz
<b>TOF</b>	: Time of flight
<b>VEGFR</b>	: Vascular endothelial growth factor reseptör

**VOI** : İlgili alanı volümü  
**WHO** : World Health Organization



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Mide Kanserinde T (primer tümör) Evrelemesi.....	5
<b>Tablo 2.</b> N (bölgesel lenf nodu) Evrelemesi.....	5
<b>Tablo 3.</b> M Evrelemesi.....	6
<b>Tablo 4.</b> Prognostik Evreleme: Klinik (cTNM).....	6
<b>Tablo 5.</b> Prognostik Evreleme: Patolojik (pTNM).....	7
<b>Tablo 6.</b> Hastaların Karakteristik Özellikleri.....	15
<b>Tablo 7.</b> Patolojik Alt Tip, Metastaz Varlığı, Sağkalım Süreleri.....	16
<b>Tablo 8.</b> Primer Tümörün Semikantitatif Değerlerinin Karşılaştırılması.....	17
<b>Tablo 9.</b> Primer Tümörün Histopatolojik Alt Gruplara Göre SUVmax-SUVmean Değerlerinin Karşılaştırılması.....	18
<b>Tablo 10.</b> Bölgesel ve Uzak Lenf Nodlarının Semikantitatif Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	20
<b>Tablo 11.</b> Kemik ve Karaciğer Metastazlarının Karşılaştırılması.....	21
<b>Tablo 12.</b> Periton Tutulumunun Karşılaştırılması.....	22
<b>Tablo 13.</b> Hastalık Evresi ve N Evrelerinin Karşılaştırılması.....	22
<b>Tablo 14.</b> Hastaların Evre Değişiklik Durumu ve Uygulanan Tedaviler.....	23
<b>Tablo 15.</b> Genel Sağkalım Durumu ile Primer Tümör SUVmax Değerinin Karşılaştırılması.....	25
<b>Tablo 16.</b> Progresyon Durumu ile Primer Tümör SUVmax Değerinin Karşılaştırılması.....	25
<b>Tablo 17.</b> Primer Tümörün SUVmax-SUVmean Değerlerinin Progresyonsuz Sağkalıma Etkisi.....	25
<b>Tablo 18.</b> Primer Tümörün SUVmax-SUVmean Değerlerinin Genel Sağkalıma Etkisi.....	26

## ÖZET

**AMAÇ:** Bu tez çalışmasında mide karsinomu tanımlı hastalarda evreleme amacıyla yapılan F-18 FDG ve Ga-68 FAPI-04 PET/BT görüntülemelerin tanısal etkinliği karşılaştırılmış, Ga-68 FAPI-04 PET/BT'nin tedavi yönetimine katkısı ve prognostik değeri araştırılmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Mide kanseri tanımlı evreleme amaçlı F-18 FDG PET/BT için gönderilen 31 hasta (23 erkek, 8 kadın) çalışma amaçlı Ga-68 FAPI-04 PET/BT görüntüleme grubuna dahil edildi. Her iki PET/BT görüntülemesinde primer tümör, lenf nodları, organ metastazlarının sayısı, SUVmax ve SUVmean değeri ve tümör/arka plan oranları hesaplanarak kaydedildi. Ga-68 FAPI-04 PET/BT görüntülemesinde şüpheli lezyonlar için benign-malign ayrımı, biyopsi, MRG yada takip F-18 FDG PET/BT görüntülemeler ile yapıldı. Hastaların her iki PET/BT görüntüleme bulgularına göre yapılan evreleri karşılaştırıldı. Takip süresi içerisinde radyolojik ve/veya PET/BT görüntülemesinde progresyon veya ölüm gerçekleşen hastaların sağkalım analizi yapıldı.

**BULGULAR:** Otuz bir hastanın histopatolojik tiplendirmesi adenokarsinom(tübüler, papiller) (n:13), taşlı yüzük hücreli karsinom (n:6), az koheziv (n:6), müsinöz (n:2), mikst tümör (n:4) şeklindedir. Hastaların takip süresi medyan 15 (1-25) aydır. Ga-68 FAPI-04 PET/BT'nin primer tümörü saptama oranı 30/31 (%96.7) iken F-18 FDG PET/BT'de 24/31 (%77.4) olarak bulundu. Ga-68 FAPI-04 PET/BT görüntülemesinde primer tümörün SUVmax ve SUVmean değeri F-18 FDG PET/BT'ye göre anlamlı ( $p=0.006$  ve  $p=0.017$ ) yüksek bulundu. Ga-68 FAPI-04 PET/BT görüntülemesinde primer tümör/arka plan oranı (TAO) (arka plan olarak kan havuzu (BP) SUVmax-SUVmean değerlerine oranlandığında) F-18 FDG PET/BT görüntülemeye göre anlamlı ( $p=0.003$ ) yüksek bulunmuştur. Primer tümörde az diferansiye, taşlı yüzük ve müsinöz alt tiplerin (n=16) Ga-68 FAPI-04 PET/BT görüntülemesinde SUVmax ve SUVmean değeri F-18 FDG'ye kıyasla anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.008$ ). Bölgesel lenf nodu metastazlı olan 6/19 (%31.5) hastada F-18 FDG tutulumu izlenmezken, Ga-68 FAPI-04 tutulumu izlendi. Lezyon bazlı analizde Ga-68 FAPI-04 PET/BT görüntülemesinde tutulum izlenen lenf nodu sayısı F-18 FDG'ye göre anlamlı ( $p=0.026$ ) yüksekti. Ga-68 FAPI-04 ve F-18 FDG PET/BT görüntülemeleri arasında bölgesel lenf nodu ve uzak lenf nodu SUVmax ve TAO değeri anlamlı fark ( $p>0.05$ )

göstermemiştir. Ga-68 FAPI-04 ve F-18 FDG PET/BT görüntüleme arasında kemik metastazı SUVmax, karaciğer metastazı SUVmax, karaciğer L/B SUVmax değeri anlamlı ( $p>0.05$ ) fark göstermemiştir. Peritoneal karsinomatozis olan 5 hastanın tamamında yoğun Ga-68 FAPI-04 tutulumu izlenirken (%100), sadece 1 hastada (%20) düşük düzeyde F-18 FDG tutulumu izlendi. Ga-68 FAPI-04 PET/BT görüntüleme periton tutulumunun SUVmax ve TAO değerleri F-18 FDG'ye göre anlamlı ( $p=0.04$  ve  $p=0.04$ ) yüksek bulunmuştur. Ga-68 FAPI-04 ve F-18 FDG PET/BT görüntüleme arasında hastalık evresi ve N evresi anlamlı ( $p>0.05$ ) fark göstermemiştir. Ga-68 FAPI-04 PET/BT görüntüleme ile ek metastatik odak saptanan 5 hastanın tedavi yönetimi değişmiştir. Her iki görüntüleme primer tümör SUVmax ve SUVmean değerlerinin radyolojik progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalıma etkisi saptanmamıştır.

**SONUÇ:** Ga-68 FAPI-04 PET/BT görüntüleme mide kanseri tanılı hastalarda primer tümör saptamada ve evrelemede F-18 FDG PET/BT'den üstündür. Özellikle F-18 FDG tutulumunun yetersiz kaldığı taşlı yüzük hücreli ve müsinoz tiplerde ek lezyon saptamada daha etkilidir. Belli hasta gruplarında konvansiyonel ve hedefe yönelik tedavi yönetimlerine katkısının yanında yakın gelecekte teranostik amaçla kullanılabilme potansiyeli ile de umut vadeci olduğu sonucuna varılmıştır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Gastrik Kanserler, PET/BT, Galyum-68, Fibroblast aktivasyon proteini, Flor-18, Fluorodeoksiglukoz

# **THE CONTRIBUTION OF Ga-68 FAPI-04 PET/CT TO STAGING AND PROGNOSIS IN GASTRIC CANCER**

## **ABSTRACT**

**AIM:** Comparison of the diagnostic efficiency of F-18 FDG PET/CT and Ga-68 FAPI-04 PET/CT imaging performed for staging in patients with gastric carcinoma, the contribution of Ga-68 FAPI-04 PET/CT to treatment management and its prognostic value was investigated.

**MATERIALS AND METHODS:** Thirty-one patients (23 men, 8 women) who applied to our clinic for gastric cancer staging and underwent F-18 FDG PET/CT and Ga-68 FAPI-04 PET/CT imaging were included in the study. The primary tumor, lymph nodes, number of organ metastases, SUVmax and SUVmean, and tumor/background ratios were calculated and recorded in both images. Biopsy, MRI, or follow-up imaging of suspicious lesions in Ga-68 FAPI-04 PET/CT imaging revealed benign-malignant differentiation. The patients were compared by staging for both imaging. Survival analysis was performed for patients with radiological progression or death during the follow-up period.

**RESULTS:** Histopathological typing of thirty-one patients were adenocarcinoma (n:13), signet ring cell carcinoma (n:6), poor cohesive (n:6), mucinous (n:2), mixed tumor (n:4). The median follow-up period of the patients is 15 (1-25) months. The primary tumor detection rate for Ga-68 FAPI-04 PET/CT was 30/31 (96.7%) and 24/31 (77.4%) for F-18 FDG PET/CT. SUVmax and SUVmean of the primary tumor were significantly higher ( $p=0.006$  and  $p=0.017$ ) in Ga-68 FAPI-04 PET/CT imaging compared to F-18 FDG PET/CT. The primary tumor/background ratio (TBR) (as a background ratio of blood pool (BP) to SUVmax-SUVmean) in the Ga-68 FAPI-04 PET/CT imaging showed a significant ( $p=0.003$ ) higher than the F-18 FDG imaging. In the primary tumor, the SUVmax and SUVmean of the poorly differentiated, signet ring cell, and mucinous subtypes (n=16) were significantly higher in Ga-68 FAPI-04 imaging compared to F-18 FDG ( $p=0.008$ ). While F-18 FDG uptake was not observed in 6/19 (31.5%) patients with regional lymph node metastases, Ga-68 FAPI-04 uptake was observed. In the lesion-based analysis, the number of lymph nodes with

involvement in the Ga-68 FAPI-04 imaging was significantly higher ( $p=0.026$ ) than in the F-18 FDG imaging. Regional lymph node and distant lymph node SUV max and TBR were not significantly different ( $p>0.05$ ) between Ga-68 FAPI-04 and F-18 FDG PET/CT imaging. Bone metastasis SUVmax, liver metastasis SUVmax, and liver L/B SUVmax were not significantly different between Ga-68 FAPI-04 and F-18 FDG PET/CT imaging ( $p>0.05$ ). Intense Ga-68 FAPI-04 uptake was observed in 5/5 patients with peritoneal carcinomatosis (100%), while low F-18 FDG uptake was observed in 1/5 (20%) patients. In Ga-68 FAPI-04 PET/CT, SUVmax and TBR of peritoneal involvement were significantly ( $p=0.04$  and  $p=0.04$ ) higher than F-18 FDG. The disease staging and N stage were not significantly different between Ga-68 FAPI-04 and F-18 FDG imaging ( $p>0.05$ ). The treatment management of 5 patients with additional metastatic focus detected by FAPI imaging was changed. There was no effect of primary tumor SUVmax and SUVmean on radiological progression-free survival and overall survival in either imaging.

**CONCLUSION:** Ga-68 FAPI-04 PET/CT imaging is superior to F-18 FDG PET/CT in detecting primary tumor and disease staging in patients with gastric cancer. It is more effective than F-18 FDG in detecting additional lesions, especially in signet ring cell and mucinous types where F-18 FDG uptake is insufficient. It has been concluded that it is promising with its potential to be used for theranostic purposes soon, as well as its contribution to conventional and targeted therapy management in specific patient groups.

**KEY-WORDS:** Gastric Cancers, PET-CT, Gallium-68, Fibroblast activation protein, Fluorine-18, Fluorodeoxyglucose

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri dünyada en sık 5. kanser olup sıklıkla geç tanı konması nedeniyle kötü prognozudur. Risk faktörleri helicobacter pylori başta olmak üzere çeşitli çevresel ve genetik faktörlerdir(1). En sık belirtiler dispepsi, iştah ve kilo kaybı, karın ağrısıdır. Tanısı endoskopik biyopsi ile konulmaktadır. Erken evre mide kanserinde küratif rezeksiyon/cerrahi primer tedavi yöntemidir. Lokal ileri hastalıkta neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanmakta ve tedavi yanıtına göre hastalar cerrahiye yönlendirilmektedir(2).

Cerrahi öncesi evrelemede toraks, abdomen ve pelvik bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntüleme ilk yöntem olup tümör invazyon derinliği, çevre dokulara invazyon, lenf nodu metastazları ile uzak organ metastazlarının saptanması amaçlanmaktadır. Ancak boyut artışı izlenmeyen lenf nodlarını veya anatomik olarak belirgin olmayan metastatik lezyonları saptamada duyarlılığı düşüktür. Endoskopik ultrasonografi (EUS) T evresinin belirlenmesinde ve erken evre hastalıkta bölgesel lenf nodu metastazlarının görüntülenmesi ve biyopsi ile doğrulanmasına olanak sağlamakla birlikte metastatik hastalığın atlanabilmesi nedeniyle doğruluğu düşük kalmaktadır.

F-18 FDG PET/BT metabolik görüntüleme yöntemidir ve küçük boyutlu primer veya metastatik lezyonları erken dönemde yüksek doğrulukla saptayabilmektedir(3). F-18 FDG tutulum yoğunluğu mide kanserinde prognostik önem taşır, ancak primer tümörün bazı histopatolojik alt tiplerinde (müsinöz, az koheziv taşlı yüzük gibi) tutulumunun düşük olması, F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığını olumsuz etkileyebilmektedir(4). Son yıllarda tümör mikroçevresinde bulunan fibroblast aktivasyon proteinini (FAP) hedefleyen FAP inhibitörleri (FAPI) ile bağlı PET radyofarmasötikleri kullanılarak moleküler görüntüleme çalışmaları yapılmaya başlanmış ve bazı tümörlerde F-18 FDG PET/BT'ye üstünlük sağladığına yönelik ön sonuçlar rapor edilmiştir. Mide kanserlerine yönelik yapılan ilk çalışmalarda ise, özellikle F-18 FDG tutulumunun düşük olduğu taşlı yüzük hücreli karsinom gibi alt tiplerde primer tümörün ve uzak metastazlarının saptanmasında daha

yüksek sensitiviteye sahip olduğu ve tedavi yönetimine katkısı olabileceği yapılan sınırlı sayıda çalışmada rapor edilmiştir(5,6).

Bu tez çalışmasında evreleme amacıyla F-18 FDG PET/BT yapılan mide karsinomu tanımlı hastalarda, Ga-68 FAPI-04 PET/BT yapılarak iki yöntemin tanısal etkinliğinin karşılaştırılmasının yanında, Ga-68 FAPI-04 PET/BT'nin tedavi yönetimindeki potansiyel rolünün ve prognostik değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 MİDE ANATOMİSİ**

Mide anatomik olarak 5 bölüme oluşur: kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilorik kanal. Korpus kardiya ile insisura angularise, antrum ise insisura angularisten pilora uzanan kısımdır(7). Mide duvarı mukoza, submukoza, muskularis propria, serozadan oluşmaktadır. Gastrik mukoza tek katmanlı kolumnar epitel yapısında olup bulunduğu kompartmana göre farklı yapıda sekretuar bezler ve endokrin hücreler içermektedir(8). Midenin kanlanması ağırlıklı olarak çölyak arter kökenli olup, sol gastrik arter direkt olarak çölyak trunkustan çıkmaktadır. Kısa gastrik arter, sol gastro-omental arter ve posterior gastrik arter splenik arterden, sağ gastrik arter hepatik arterden, sağ gastro-omental arter gastroduodenal arterden çıkar. Venöz dolaşımı genellikle ilgili arterlere eşlik ederek portal vene drene olur(9).

Lenfatik damarlar gastrik mukozadan perigastrik lenfatik pleksuslara drene olur. Gastrik lenfatik nodlar toplamda 23 istasyondan oluşmaktadır. 1-12 numaralardaki istasyonlar (1,2:sağ ve sol parakardiyal, 3:küçük kurvatür, 4:büyük kurvatür, 5:suprapilorik, 6:infrapilorik, 7:sol gastrik arter, 8:common hepatik arter, 9:çölyak, 10:splenik hiler, 11:splenik arter, 12:hepatoduodenal ligament) hem American Joint Committee on Cancer (AJCC) hem de Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) tarafından bölgesel istasyonlar olarak kabul edilir. Bununla birlikte, JGCA superior mezenterik ven lenf düğümünü (istasyon 14v) bölgesel olarak kabul ederken, AJCC distal bir lenf düğümü olarak kabul etmektedir. Midenin proksimal üçte birindeki tümör özofagusu tutuyorsa, infradiyafragmatik subfrenik

arter, paraözofageal ve supradyafragmatik lenf düğümleri (19, 20, 110 ve 111 numaralı istasyonlar) AJCC tarafından uzak lenfatik istasyonlar olarak kabul edilir(10).

## **2.2 MİDE KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ**

Dünyada 2020 yılında 1 milyondan fazla kişiye mide kanseri tanısı konmuş ve 769.000 kişi bu nedenle ölmüştür. En sık tanı alan kanserlerde 5. ve kansere bağlı ölümlerde 4. sıradadır. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre 2 kat daha fazladır. En sık görüldüğü ülkeler doğu Asya, güney Asya ülkeleri (İran, Afganistan, Kırgızistan) ve doğu Avrupa'dır.

*Helicobacter pylori* non-kardia mide kanserlerinin %90'ında sorumlu bulunmuş olup başlıca risk faktörüdür. Tuzlu ve az miktarda meyve-sebze tüketilmesi, işlenmiş et-balık tüketimi, alkol, sigara, Epstein-Barr virüs bilinen diğer risk faktörleridir(1). Mide kanseri sıklıkla sporadiktir, %10'unda genetik geçiş söz konusudur. Herediter diffüz mide kanseri en bilineni olup cadherin-1 gen mutasyonu sebep olmaktadır. Ailede mide kanseri öyküsü bulunanlarda hastalık riski 3 kat daha fazladır(1,11).

## **2.3 MİDE KANSERİNDE HİSTOPATOLOJİK VE KLİNİK EVRELEME**

Mide kanserinin tanısı endoskopik inceleme ve biyopsi alınarak histopatolojik değerlendirme ile konur. Mide kanseri erken evrede makroskopik olarak 3 ana grupta sınıflandırılmaktadır: Tip 0-1, 0-2, 0-3. İleri mide karsinomlarında ise Borrmann sınıflandırması kullanılmakta olup 4 alt gruba ayrılmaktadır (Tip 1: polipoid tümörler, Tip 2: ülseratif, Tip 3: infiltratif ülseratif, Tip 4: diffüz infiltrasyon- linitis plastika). Linitis plastika en kötü prognoza sahip olup 5 yıllık sağkalım %15'ten azdır.

Mide kanseri histopatolojik sınıflandırmasında en sık kullanılanlar JGCA, World Health Organization (WHO), Nakamura ve ark, Lauren sınıflandırmalarıdır. Lauren sınıflaması intestinal, diffüz ve indeterminate olarak 3 grupta incelenir.

WHO (2019) mide kanseri histopatolojik sınıflandırması şu şekildedir:

- Papiller
- Tübüler; iyi diferansiye, orta diferansiye, kötü diferansiye
- Zayıf koheziv; taşlı yüzük hücreli tip, diğer hücre tipleri
- Müsinöz
- Mikst
- Diğer nadir alt tipler: Adenosquamöz karsinom, squamöz hücreli karsinom, andiferansiye karsinom, lenfoid stroma içeren karsinom, hepatoid karsinom, enteroblastik diferansiyasyon gösteren adenokarsinom, fundik gland tip adenokarsinom, mikropapiller adenokarsinom

En sık görülen tipi tübüler adenokarsinomdur. Papiller karsinom nispeten daha az saptanır ve iyi diferansiye bir tümör olmasına rağmen karaciğer metastazı sık olup kötü sağkalımla ilişkilidir. Zayıf koheziv karsinomlar Japon hastalarda en sık saptanan tiptir. Mikst tip karsinomlar ise en az iki farklı tümör subtipi içermekte olup tek komponentine kıyasla daha kötü prognozludur(12). Taşlı yüzük hücreli tipin sıklıkla ileri evre kanserle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak tek başına ele alındığında prognoz tanı anındaki evreye bağlı olmakla birlikte Lauren sınıflamasında diffüz tip grubuna dahil edilmiştir ve ileri evrede sıklıkla kötü prognozla ilişkilidir(13).

Mide kanserinde evrelemede tüm dünyada standart olarak kabul görmüş tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) sınıflandırması kullanılmaktadır(Tablo 1,2,3,4,5)(14). Klinik evrelemede ilk basamakta toraks, abdomen ve pelvik kontrastlı BT ve F-18 FDG PET/BT görüntüleme önerilmektedir. T evresi ve bölgesel lenf nodlarını saptamada sensitivite ve spesifiteleri benzer bulunsa da uzak lenf nodu ve kemik metastazlarını saptamada BT'nin sensitivitesi daha düşüktür(15). Endoskopik ultrason erken mide kanserinin bölgesel evrelemede kullanılabilir. Submukozayı aşmamış T1 tümörlerin ayrımının yapılması ve bölgesel lenf nodlarının evrelemesi yapılabilmektedir. Diffüz tümörlerde, kardiyoözofageal junction tümörlerinde, kötü histopatolojik alt tiplerde, uzak lenf nodlarını saptamada yetersizdir. Ancak T1 tümörlerde endoskopik mukozal rezeksiyon yada endoskopik submukozal diseksiyon

gibi tedavilerin uygulanabilmesi için kılavuzluk sağlayabileceği gibi klinik kullanımı yaygın değildir(16).

Tablo-1: Mide Kanserinde T (primer tümör) Evrelemesi

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

Tablo-2: N (bölgesel lenf nodu) Evrelemesi

<b>N Kategorisi</b>	<b>N Kriteri</b>
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N 1	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

Tablo-3: M Evrelemesi

<b>M Kategorisi</b>	<b>M Kriteri</b>
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo-4: Prognostik Evreleme: Klinik (cTNM)

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>EVRE</b>
Tis	N0	M0	0
TI	N0	M0	I
T2	N0	M0	I
TI	N 1, N 2 , or N3	M0	IIA
T2	N I, N2, or N3	M0	IIA
T3	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T3	N I, N2, or N3	M0	III
T4a	N I, N2, or N3	M0	III
T4b	Any N	M0	IVA
Any T	Any N	M1	IVB

Any: Herhangi

Tablo-5: Prognostik Evreleme: Patolojik (pTNM)

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>EVRE</b>
Tis	N0	M0	0
TI	N0	M0	IA
TI	NI	M0	IB
T2	N0	M0	IB
TI	N2	M0	IIA
T2	NI	M0	IIA
T3	N0	M0	IIA
TI	N3a	M0	IIB
T2	N2	M0	IIB
T3	NI	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T2	N3a	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4a	NI	M0	IIIA
T4a	N2	M0	IIIA
T4b	N0	M0	IIIA
TI	N3b	M0	IIIB
T2	N3b	M0	IIIB
T3	N3a	M0	IIIB
T4a	N3a	M0	IIIB
T4b	NI	M0	IIIB
T4b	N2	M0	IIIB
T3	N3b	M0	IIIC
T4a	N3b	M0	IIIC
T4b	N3a	M0	IIIC
T4b	N3b	M0	IIIC
Any T	Any N	MI	IV

Any: Herhangi

## 2.4 GÜNCEL TEDAVİ

Güncel kılavuzlarda cTis yada cT1a tümörlerde endoskopik rezeksiyon, cT1b tümörlerde cerrahi önerilmektedir. cT2(cM0) veya daha yüksek lokalize hastalıkta perioperatif yada postoperatif kemoterapi, lenf nodu diseksiyonu durumuna göre kemoradyoterapi önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda perioperatif kombine kemoterapi alanlarda almayanlara göre genel sağkalım daha uzun bulunmuştur. Human epidermal growth faktör reseptör 2 (HER2) veya vascular endothelial growth faktör (VEGFR) ekspresyonu mevcutsa trastuzumab, pertuzumab, ramucirumab gibi ajanlar perioperatif tedaviye eklenerek patolojik yanıtta artış sağlanabilmektedir. Cerrahi sonrası patolojik R0 rezeksiyonda öncesinde kemoterapi almamış pT3 ve pT4 bulunan hastalarda adjuvan kemoterapi endikasyonu vardır. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzunda postoperatif patolojisinde cerrahi sınır pozitifliği bulunan veya D2 rezeksiyon yapılmamış hastalarda lenf nodu pozitifliğinde adjuvan kemoradyoterapi uygulanması önerilmektedir. Metastatik hastalıkta hastanın performans skoruna bakılarak sistemik kombine kemoterapi rejimleri (floropirimidin, platinler, taksanlar, irinotekan) genel sağkalıma katkı sağlamaktadır. Metastatik progrese hastalıkta PDL-1 hedefli nivolumab, pembrolizumab, ikinci basamakta VEGFR2 inhibitörü ramucirumab gibi monoklonal antikorlar da kombine tedavilere eklenebilir(17,18).

## 2.5 MİDE KANSERİNDE F-18 FDG PET/BT İLE GÖRÜNTÜLEME

F-18 FDG PET/BT onkolojik görüntülemelerde en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Warburg etkisi olarak da adlandırılan kanserli hücrelerin daha fazla glikoz tüketmesi prensibi görüntülemenin temellerini oluşturmuştur. FDG glikoz benzeri molekül olup hücrelere girişi glikoz transport proteini (GLUT) aracılığıyla olur. Fizyolojik olarak pek çok dokuda bulunurlar ancak tümörlerde sıklıkla GLUT-1 saptanmıştır. Hücre içinde hekzokinaz-2 enzimi aracılığıyla florodeoksiglukoz-6-fosfat'a dönüşerek glikoz metabolizma sikluslarına girmiş olur. Bu mekanizmada glikoz-6-fosfataz enzimi fazla olan tümör tiplerinde FDG hücre dışına geri çıkacağından tutulum daha az izlenmektedir. Flor-18 109 dakika yarı ömüre ve 511 KeV enerjiye sahip, siklotronda üretilen bir radyonüklid dir(19). Mide kanserinde F-18

FDG PET/BT'nin evreleme, nüks saptama, tedavi yanıt değerlendirmede yeri vardır. Mide kanserinde total sensitivitesi %71, spesifitesi %74 olarak bildirilmiştir. Nodal ve peritoneal metastazları saptamada sensitivitesi düşük spesifitesi yüksektir. Ancak taşlı yüzük hücreli tümörlerde, zayıf koheziv ve müsinoz adenokarsinomlarda FDG tutulumunun düşük olması evrelemede kısıtlayıcı faktördür. Bununla beraber mide kanserinde F-18 FDG tutulum düzeyinin PET/BT'nin prognozu öngörmede katkısı olduğu bilinmektedir(20). Düşük SUVmax değerleri daha kısa genel sağkalımla ilişkiliyken, diffüz tip kanser saptananlarda veya taşlı yüzük hücreli tiplerde yüksek SUVmax görülmesi yine daha az sağkalım süreleri ve daha fazla nüks hastalıkla ilişkili bulunmuştur(21). Taşlı yüzük dışı tümörler, büyük boyut ve GLUT-1 pozitif tümörlerde daha yüksek F-18 FDG tutulumu izlendiği bildirilmiştir. Ayrıca bu grupta tedavi yanıtının ve nüks hastalığın değerlendirilmesinde önemli rolü vardır. Literatürde tutulum paterninin geniş bir aralıkta değişim göstermesi histopatolojik alt tipleriyle ilişkili olup sensitivitesinin düşük bulunmasına yol açmaktadır(22).

## **2.6 Ga-68 FAPI PET/BT GÖRÜNTÜLEME**

Tümör mikroçevresinde bulunan kanser ilişkili fibroblastlar (KAF), epitalyal, mezenkimal hücreler ve fibroblastların dönüşümüyle ortaya çıkmaktadır. Ana işlevi büyüme faktörleri ve sitokinleri uyararak tümör hücrelerinin proliferasyon, angiogenez gibi özelliklerine katkıda bulunmaktır. KAF'lar bir membran serin proteazı olan fibroblast aktivasyon proteininin (FAP) ekspresyonunu da sağlar. Bunlar matriks metaloproteinazları da uyararak hücre göçüne neden olmaktadır. FAP ekspresyonunun çeşitli tümör tiplerinde prognostik değeri olabileceği bildirilmiştir(23). Kinolon bazlı FAP inhibitörlerinin (FAPI) radyofarmasötiklere bağlanması teranostik yaklaşımların önünü açmıştır. Yapılan çalışmalarda çeşitli FAPI bileşikleri sentezlenmiş olup DOTA molekülü şelatör olarak kullanılarak Ga-68 veya Lu-177 gibi ajanlarla bağlandığında yüksek tümör tutulumu nedeniyle FAPI-04 bileşiği ön plana çıkmıştır(24,25). Sonrasında, Meyer ve ark 6 farklı kanser tipinde yaptıkları çalışmada FAPI-46 molekülünün tümör arka plan oranının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir(26). Ga-68 FAPI PET görüntülemesinde fizyolojik organ tutulumları F-18 FDG'ye kıyasla minimal düzeyde olup karaciğer, kan havuzu, çizgili kaslar, kadınlarda bazen yoğun

uterus tutulumları izlenebilmektedir(27). Ga-68-FAPI bileşikleri idrar yolu ile atıldığından mesane duvarı en yüksek doza maruz kalmaktadır (9.91E-02 mSv/MBq). Total efektif doz Ga-68 FAPI-04 için 1.64E-02 mSv/MBq bulunmuştur. Bu değer F-18 FDG, Ga-68 PSMA ve Ga-68 DOTATATE görüntülemelerde bildirilen dozimetri değerleriyle benzerdir(28,29). Literatürde çeşitli kanser gruplarında Ga-68 FAPI görüntüleme ile daha yüksek tümör/arka plan oranı ve FDG uptake'ı düşük tümör tiplerinde F-18 FDG PET/BT'den daha üstün sonuçlar rapor edilmiştir. En yoğun tutulum meme, akciğer, özofagus, kolanjiyelüler karsinomlarda bildirilirken en düşük Ga-68 FAPI tutulumu mesane ürotelyal karsinom, renal hücreli karsinom, multiple myelom, dediferansiye tiroid kanseri ve feokromasitomada bildirilmiştir(5,27,30,31). Chen ve ark F-18 FDG PET/BT'nin yetersiz kaldığı tümörlerde Ga-68 FAPI PET/BT'nin primer tümör, uzak metastaz ve lokal nüksleri saptamada üstünlüğünü göstermişlerdir. Gerek HCC, müsinöz adenokarsinomlar gibi FDG afinitesi düşük tümörlerde gerekse F-18 FDG PET'de arka plan aktivitesinin yüksek olduğu organlarda lezyon saptamada Ga-68 FAPI'nin avantajlı olduğunu bildirmişlerdir(32). Gastrointestinal tümörlerde özellikle mide kanserinde F-18 FDG tutulumunun yetersiz kaldığı taşlı yüzük hücreli karsinomlarda primer tümör ve metastazlarının saptanmasında üstün bulunmuştur(33).

Skar formasyonu ve inflamasyon gibi malignite dışı lezyonlarda da FAP ekspresyonu gözlenmektedir(34). Tiroidit, Ig-G4 ilişkili hastalık, artrit, protez enfeksiyonu, siroz gibi inflamasyon ve fibrozis ile giden hastalıklarda Ga-68 FAPI tutulumu bildirilmiştir(35–40). Kardiyovasküler hastalıklarda arteriyel plaklarda yüksek Ga-68 FAPI tutulumu kardiyovasküler riski yüksek hastalarla ilişkilendirilmiş, akut miyokard enfarktüsü sonrası erken dönemde sol ventrikül disfonksiyonunu öngörmede katkısı olabileceği vurgulanmıştır(41,42). Bunun dışında kardiyak amiloidozda görüntülemeye yeri olabileceği bildirilmiştir(43,44).

Ga-68 FAPI'nin onkolojik görüntülemeadaki üstün başarısı ve fizyolojik organ tutulumunun minimal düzeyde olması teranostik amaçlı kullanımının önünü açmıştır. FAPI-04, FAPI-46, FAPI-2286 bileşikleri ile Lu-177 başarıyla bağlanmış ve dozimetri açısından güvenliliği gösterilmiştir(25,45,46). Literatürde Lu-177 bağlı FAPI bileşikleri ile tedavi uygulanmış nazofaringeal karsinom, squamöz hücreli akciğer kanseri, pankreas, meme, rektum, diferansiye tiroid kanseri gibi çeşitli kanser

gruplarından ilk vakalar bildirilmiştir(47–50). Ayrıca Y-90, Ac-225, Sm-153 gibi teranostiklerle de tedaviler güvenli şekilde uygulanabilmiştir(51–53). Preklinik çalışmalarda Re-188 ve I-131 gibi radyofarmasötiklerin FAPI bileşikleriyle bağlanarak SPECT görüntülemelerde yüksek tümöral tutulum izlenmiş ve bu alanda tedavilerde kullanılabilirliği gösterilmiştir(54,55).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 HASTA SEÇİMİ**

Çalışma popülasyonu Aralık 2020 ila Haziran 2022 tarihleri arasında mide kanseri tanıları tedavi öncesi evreleme amaçlı kliniğimize F-18 FDG PET/BT görüntüleme için yönlendirilen hastalardan seçilmiştir. Ga-68 FAPI-04 görüntüleme için sözlü ve yazılı onam alınan 31 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Dahil edilme kriterleri görüntülenmeden önceki son 1 ayda yeni mide kanseri tanısı almış olmak ve tedavi almamış olmaktır. Öncesinde kemoradyoterapi almış hastalar, sekonder malignitesi olanlar, hamile ve 18 yaş altı hastalar, görüntüleme için onam alınamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu çalışma prospektif bir çalışma olup lokal tıbbi etik kuruldan (karar no:2952) onay alınmıştır. Bu çalışma öncesi tüm tümör tiplerini içeren Ga-68 FAPI-04 PET/BT çalışmasına dahil edilen mide kanseri tanıları olgulara ait görüntüleme bulguları çalışma grubumuza eklenmiştir. Bahsi geçen ilk çalışmaya ait etik kurul karar numarası 2199'dur.

#### **3.2 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ**

S.B.Ü. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği'ne evreleme amaçlı başvuran mide kanseri tanısını yeni almış hastalara F-18 FDG PET/BT ve Ga-68 FAPI-04 PET/BT görüntüleme yapıldı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, patoloji sonuçları kaydedildi. PET/BT görüntülerinin değerlendirilmesi kliniğimizdeki Siemens Syngovia iş istasyonlarında (syngo.MM Oncology software full version: VB40B, Siemens Medical Solutions USA, Inc.) yapıldı. Vizüel değerlendirmede arka

plan aktivitesinden ayırt edilebilen tutulumlar patolojik kabul edildi. Primer tümörün lokalizasyonu ve histopatolojik tümör tipi her hasta için kaydedildi. Her iki çalışmada bu alandan ilgi alanı (VOI) çizilerek maksimum standart uptake değeri (SUVmax) ve ortalama standart uptake değeri (SUVmean) değerleri ölçüldü. Primer tümörün SUVmax değeri ile aort topuzundan ölçülen kan havuzu SUVmax ve SUVmean değerlerine ayrı ayrı oranlanarak tümör/arka plan oranı hesaplandı. Bölgesel ve uzak lenf nodları, karaciğer, kemik, periton ve diğer solid organ metastazlarının en yoğun lezyondan olacak şekilde ilgi alanı (VOI) çizilerek SUVmax değerleri ölçüldü. Bölgesel ve uzak lenf nodları için her iki görüntülemelerde tutulum gösteren lenf nodlarının sayısı ve N evresi not edildi. Bölgesel ve uzak lenf nodlarının lokasyonu AJCC'ye göre yapılmıştır. Karaciğerde her iki çalışmadaki lezyon sayısı ve lezyonların SUVmax değerinin karaciğer arka plan aktivitesine oranı hesaplandı. Kemik metastazlarının sayısı her iki çalışmada sayılarak kaydedildi. Ga-68 FAPI-04 PET/BT görüntülemelerde malignite şüphesi olan ek lezyonlar histopatolojik inceleme, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yada takip F-18 FDG PET/BT verileriyle değerlendirildi. Her iki çalışma bulgularına göre hastalık evresi ve Ga-68 FAPI-04 PET/BT görüntülemelerde evresinde yükselme olan hastalar kaydedildi. Hastaların tedavi protokolü, cerrahi sonrası patoloji sonuçları ve takip görüntülemeleri (BT, MRG, F-18 FDG PET/BT) not edildi. Bu süreçte ilk F-18 FDG PET/BT görüntülemesinden itibaren herhangi bir nedenle ölen hastalar için genel sağkalım, takip görüntülemelerinde radyolojik veya PET ile progresyon saptananlarda progresyonsuz sağkalım verileri analiz edilerek Ga-68 FAPI-04 PET/BT'nin hastalığın prognozuna katkısı incelendi.

### **3.3 Ga-68 FAPI-04 SENTEZİ**

Ga-68 FAPI-04 sentezi kliniğimiz bünyesinde bulunan Ge68/Ga68 jeneratörü (iThema LABS, Somerset West, South Africa) kullanılarak sentez protokolü ve kalite kontrolü literatüre uygun şekilde yapılmıştır(25). C-18 kartuşu üzerinden sırasıyla etanol ve su çekilip atığa gönderilmesiyle kartuşun ön koşullandırılması işlemi yapıldı. Ge68/Ga68 jeneratöründen sağım gerçekleştirildikten sonra enjektörde biriken sağım elüenti dikey pozisyonda takılı olan PSH+(katyonik ön saflaştırma kartuşu) üzerinden geçirilerek

atığa gönderildi. Bu işlemde kartuşun sadece Ga-68 elüentini tutup, elüent içindeki diğer her şeyin atığa gönderilmesi sağlanmaktadır. Enjektöre su çekerek temizlendikten sonra 5ml'lik enjektörden NaCl (sodyum Klorür) solüsyonu çekildi. Enjektörün çektiği NaCl solüsyonu PSH+ kartuşundan geçirilerek kartuşta bir önceki basamakta tutunan Ga-68 elementinin sağımı gerçekleştirildi ve sağılan Ga-68 NaCl solüsyonu ile reaksiyon şişesine gönderildi. Reaksiyon şişesinde daha önceden bulunan 20µ gram FAPI-04, 3 ml HEPES tampon çözeltisi ve Ga-68 karışarak 8 dakika 95°C de Ga-68 ile FAPI-04'ün bağlanma işleminin gerçekleşmesi sağlandı. Reaksiyon şişesinde bulunan karışım enjektöre çekilip  $\gamma$ 2 radyoaktivite sensöründe bulunan C-18 kartuş üzerinden geçerek atığa gönderildi. Bu aşamada C-18 kartuşun reaksiyon esnasında bağlanmış Ga-68 FAPI-04 bileşiğini tutması ve diğer her şeyi bırakarak atığa göndermesi sağlandı. Su ile reaksiyon şişesi yıkanıp tekrar C-18 kartuşundan geçirilip atığa gönderilerek reaksiyon şişesinde kalan Ga-68 FAPI-04'ün C-18 kartuşunda tutunması sağlandı. Enjektör suyla yıkandıktan sonra etanol su karışımı çekilerek C-18 kartuşu üzerinden ürün şişesine gönderildi. Bu işlem sayesinde C-18 kartuşta tutunan Ga-68 FAPI-04 bileşiğinin sağımının gerçekleşmesi sağlandı. PBS çözeltisi ile ürün şişesinde bulunan Ga-68 FAPI-04+ETANOL+SU çözeltisi seyreltildi. Kalite kontrol için HPLC cihazına enjeksiyon yapılarak 12 dakikalık analiz sonucunda ürün %95'in üzerinde saptandıktan sonra enjeksiyona hazır hale geldi.

### **3.4 GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ**

Çalışmaya dahil edilen hastalara kliniğimizde F-18 FDG PET/BT öncesi en az 6 saat açlık sonrası glukometre ile parmak ucundan kan glikozu ölçüldü. Kan glikoz düzeyleri 150 mg/dL'nin altında olan hastalara yaklaşık 0.1 mCi/kg F-18 FDG IV yoldan enjekte edildi. Hastalar çekim öncesi sessiz bir odada 1 saat bekletildi. Hastaların çekim öncesi oral yoldan hidrasyonu sağlandı ve mesanesi boşalttırılarak görüntülemeye alındı. PET/BT cihazında (Biograph mCT 20; Siemens Molecular Imaging, Hoffman Estates, IL) verteksten uyluk ortasına kadar yatak başına 75 veya 90 saniye olacak şekilde (hastanın kilosuna göre) 7-8 yatak görüntüleme yapıldı. Aynı hastaya 10 günü geçmeyecek şekilde Ga-68 FAPI-04 PET/BT randevusu ayarlandı. Hastaların çekim öncesi oral hidrasyonu sağlandı. Yaklaşık 3-4 mCi Ga-68 FAPI-04

IV enjeksiyonundan 1 saat sonra mesane boşaltılarak çekime alındı. PET/BT cihazında (Biograph mCT 20; Siemens Molecular Imaging, Hoffman Estates, IL) verteks-uyuk arasında yatak başına 90 saniye olacak şekilde görüntüleme yapıldı. Bütün görüntülerin rekonstrüksiyonu ordered subset expectation maximization (OSEM) algoritması (2 iterasyon, 21 subsets) ve PSF+TOF algoritması kullanılarak yapıldı. CARE DOSE BT ile atenuasyon düzeltmesi yapıldı.

### **3.5 GÖRÜNTÜLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

F-18 FDG PET/BT ve Ga-68 FAPI-04 PET/BT görüntülemelerden elde edilen imajlar Siemens Syngovia iş istasyonlarında deneyimli iki nükleer tıp uzmanı tarafından Maximum Intensity Projection (MIP) görüntü ve kesitsel görüntülerde arka plan aktivitesinden vizüel olarak ayırt edilebilen lezyonlar patolojik kabul edildi. F-18 FDG için fizyolojik tutulumlar dışlandı. Ga-68 FAPI-04 görüntülemelerde pankreas, böbrek, uterus gibi fizyolojik tutulum alanları dışındaki lezyonların malign-benign ayrımı için MRG, histopatolojik değerlendirme ve takip verileri kullanıldı. Patolojik tutulum gösteren lezyonlar her iki görüntülemelerde karşılaştırıldı. Bu alanlardan VOI çizilerek SUVmax ve SUVmean değerleri kaydedildi. Arka plan aktivitesi için aort topuzundan ölçülen kan havuzu SUVmax ve SUVmean değerleri not edildi. Primer tümör, lenf nodlarının sayısı ve uzak organ metastazını düşündüren tutulumlar not edilerek her iki görüntüleme için TNM evrelemesi yapıldı. Evrelemede değişiklik olan hastalar not edildi.

### **3.6 TAKİP**

Çalışmaya dahil edilen hastaların 2 yıllık periyotta tanı anından radyolojik veya metabolik görüntülemelerde progresyona ve ölümüne kadar olan süreleri takip edildi. Evrelemesi değişen hastalar başta olmak üzere tedavi protokolleri takip edildi. Her iki görüntülemelerde patolojik olduğu düşünülen ek tutulum alanlarının biyopsi veya tedavi sonrası görüntülemeleri takip edilerek malign-benign ayrımı yapıldı.

### 3.7 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen verilerin analizlerinde SPSS 28.0 programı (IBM, Armonk, NY, USA) kullanılmıştır.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t testi, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde eşleştirilmiş örneklem t testi, Wilcoxon testi kullanıldı. Bağımlı nitel verilerin analizinde McNemar testi kullanıldı. Sağkalım analizinde Cox-regresyon (tek değişkenli-çok değişkenli) kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 31 hastanın 23'ü (%74.2) erkek 8'i (%25.8) kadındı. Hastaların karakteristik özellikleri Tablo 6'da verilmiştir.

Özellik	Değer
<b>Hasta Sayısı (n)</b>	31
<b>Yaş</b>	
<b>Medyan</b>	59.1
<b>Aralık</b>	38-78
<b>Cinsiyet</b>	
<b>Erkek</b>	23
<b>Kadın</b>	8
<b>Tümör Lokalizasyonu</b>	
<b>Üst</b>	5
<b>Orta</b>	5
<b>Alt</b>	20

<b>Diffüz</b>	1
<b>Histopatolojik alt tip</b>	
<b>Adenokarsinom(Tübüler, papiller)</b>	13
<b>Müsinöz</b>	2
<b>Zayıf koheziv-az diferansiye</b>	6
<b>Taşlı yüzük</b>	6
<b>Mikst</b>	4

Histopatolojisi mikst tip hastaların 3'ünde tübüler adenokarsinom ve taşlı yüzük komponenti bulunurken, 1 hastada tübüler adenokarsinom ve nöroendokrin karsinom morfolojisindeydi. Hastalar primer tümörün histopatolojik tipleri açısından istatistiksel analizde yeterli sayıya ulaşmak için iki ana gruba ayrıldı (Adenokarsinom tipi ve Az Diferansiye, Taşlıyüzük, Müsinöz tipi olarak). Mikst tipteki hastalar baskın olan komponentinin grubuna dahil edildi. Hastaların patolojik gruplandırması, uzak metastaz durumu ve progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım dağılımı Tablo-7'de verilmiştir.

Tablo-7: Patolojik Alt Tip, Metastaz Varlığı, Sağkalım Süreleri				
		Medyan (Aralık)	Ort.±SS/n- %	
<i>Histopatolojik Alt Tip</i>				
<b>Adenokarsinom</b>			15	48.4%
<b>Az Diferansiye, Taşlı Yüzük Hücreli, Müsinöz</b>			16	51.6%
<b>Uzak Metastaz</b>	(-)		16	51.6%
	(+)		15	48.4%
<b>Progresyon</b>	(-)		17	54.8%
	(+)		14	45.2%
<b>Ölüm</b>	(-)		18	58.1%
	(+)		13	41.9%
<b>Takip Süresi (Ay)</b>		15 (1-25)	13.8±7.3	

## 4.1 F-18 FDG PET/BT ve Ga-68 FAPI PET/BT BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

### 4.1.1. Primer Tümör

Ga-68 FAPI-04 PET/BT'nin primer tümörü saptama oranı 30/31 (%96.7) iken F-18 FDG PET/BT'de 24/31 (%77.4) olarak bulundu. F-18 FDG PET/BT'de primer tümörün SUVmax ve SUVmean medyan değeri sırasıyla 8.6(3.8-43.8), 5.2(1.6-28.8) bulunmuştur. Ga-68 FAPI-04 PET/BT'de primer tümörün SUVmax ve SUVmean medyan değeri sırasıyla 18.3(3.6-34.6), 11(2.3-19.8) olarak bulundu. Primer tümörde Ga-68 FAPI-04 tutulumu izlenmeyen hastanın F-18 FDG tutulumu da düşük düzeydeydi (SUVmax:5.2) ve biyopsi sonucu adenokarsinom olarak raporlandı. Bir hastada F-18 FDG PET/BT'de tüm mide duvarlarında diffüz tutulum izlenirken, Ga-68 FAPI-04 PET/BT görüntülemesinde sadece korpusta orta düzeyde tutulum (SUVmax:5.9) izlendi. Hastanın cerrahi sonrası patolojik değerlendirmesinde korpusta mikst tipte adenokarsinoma (%50 taşlı yüzük, %50 tübüler) ek olarak tüm mide duvarlarında kronik gastrit bulguları saptandı. Yedi hastada primer tümörde F-18 FDG tutulumu izlenmezken yoğun Ga-68 FAPI-04 tutulumu izlendi. Beş hasta taşlı yüzük hücreli karsinom, 1 hasta müsinöz, 1 hasta zayıf koheziv karsinom alt tipindeydi.

Ga-68 FAPI-04 PET/BT görüntülemesinde primer tümörün SUVmax ve SUVmean değeri F-18 FDG PET/BT'ye göre anlamlı ( $p<0.05$ ) yüksek bulundu. Ga-68 FAPI-04 grubunda TAO1 (PTSUVmax/SUVmaxBP), TAO2 (PTSUVmax/meanBP), TAO3 (PTSUVmean/SUVmaxBP), TAO4 (PTSUVmean/SUVmeanBP) değeri F-18 FDG grubuna göre anlamlı ( $p<0.05$ ) yüksek bulundu (Tablo 8).

Tablo-8: Primer Tümörün Semikantitatif Değerlerinin Karşılaştırılması						
		F-18 FDG		Ga-68 FAPI-04		P
		Ort.±SS	Medyan	Ort.±SS	Medyan	

<i>Primer Tumor</i>					
<b>SUVMax</b>	13.1±10.8	8.6	18.5±7.7	18.3	<b>0.006</b>
<b>SUVMean</b>	8.0±6.5	5.2	11.1±4.1	11.0	<b>0.017</b>
<b>TAO1 (PTSUVmax/SUVmaxBP)</b>	5.5±4.5	3.7	8.2±3.2	8.3	<b>0.003</b>
<b>TAO2 (PTSUVmax/SUVmeanBP)</b>	7.3±6.0	4.9	11.5±4.7	12.0	<b>0.001</b>
<b>TAO3 (PTSUVmean/SUVmaxBP)</b>	3.5±2.9	2.3	5.0±1.9	5.0	<b>0.010</b>
<b>TAO4 (PTSUVmean/SUVmeanBP)</b>	4.6±3.9	3.1	7.0±2.8	7.0	<b>0.006</b>
TAO: tümör arka plan oranı, BP: Blood pool (kan havuzu) PT: Primer tümör					

Histopatolojik alt tipi az diferansiye, taşlı yüzük, müsinöz olan grupta F-18 FDG görüntülemesinde primer tümör SUVmax ve SUVmean değeri alt tipi adenokarsinom olan gruptan anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak daha düşüktü. Histopatolojik alt tip adenokarsinom olanlar ile az diferansiye, taşlı yüzük, müsinöz olan gruplar arasında Ga-68 FAPI-04 görüntülemesinde primer tümör SUVmax ve SUVmean değeri anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 9).

Tablo-9: Primer Tümörün Histopatolojik Alt Gruplara Göre SUVmax-SUVmean Değerlerinin Karşılaştırılması					
	Histopatolojik Alt Tip				
	Adenokarsinom		Az Diferansiye, Taşlı yüzük, Müsinöz		p
	Ort.±SS	Medyan	Ort.±SS	Medyan	
<b>Primer Tümör SUVmax</b>					
<b>F-18 FDG</b>	16.5±10.6	14.4	9.9±10.4	5.7	<b>0.016</b>
<b>Ga-68 FAPI-04</b>	18.5±7.7	18.8	18.5±8.0	17.9	0.994
<b>Primer Tümör SUVmean</b>					

<b>F-18 FDG</b>	9.7±5.8	8.1	6.5±6.9	4.0	<b>0.027</b>
<b>Ga-68 FAPI-04</b>	10.1±3.1	10.2	12.0±4.8	12.5	0.190

Primer tümörde az diferansiye, taşlı yüzük ve müsinoz alt tiplerin (n:16) Ga-68 FAPI-04 PET/BT görüntülemesinde SUVmax ve SUVmean değerleri F-18 FDG'ye kıyasla anlamlı yüksek bulundu (p=0.008). Taşlı yüzük alt tipinde (n:6) F-18 FDG ve Ga-68 FAPI-04 medyan SUVmax değerleri sırasıyla 4.2(3.7-15.3), 21.9(13.3-29.3) şeklinde olup hepsinde FAPI-04 tutulumu daha yüksektir. Taşlı yüzük dışı tümörlerde F-18 FDG ve Ga-68 FAPI-04 medyan SUVmax sırasıyla 9.3(4-43.8), 17.4(3.6-34.5) bulundu. Müsinöz alt tipinde (n:2) F-18 FDG ve Ga-68 FAPI-04 SUVmax değerleri sırasıyla 4.4-9.3, 15.5-11.2'dir. Zayıf koheziv alt tipe (n:6) F-18 FDG SUVmax medyan değer 8.8(4-43.8), Ga-68 FAPI-04 SUVmax medyan değer 19.4(7.5-30.8) olarak hesaplanmıştır.

#### **4.1.2. Lenf Nodları**

Hasta bazlı analizde, F-18 FDG görüntülemesinde bölgesel lenf nodlarında tutulum saptanan 13/31(%41.9) hastada Ga-68 FAPI-04 tutulumu mevcuttu. Bölgesel lenf nodlarında 6/31(%19.3) hastada F-18 FDG tutulumu izlenmezken, Ga-68 FAPI-04 tutulumu izlendi. Lezyon bazlı analizde bölgesel lenf nodlarında F-18 FDG görüntülemesinde 145 lenf nodunda tutulum izlenirken, Ga-68 FAPI-04 görüntülemesinde 213 lenf nodunda tutulum izlendi. Ga-68 FAPI-04 grubunda tutulum izlenen lenf nodu sayısı F-18 FDG grubuna göre anlamlı (p<0.05) yüksekti (Tablo 10).

On dokuz hastanın 10'unda (%52.6) bölgesel lenf nodu Ga-68 FAPI-04 tutulumu F-18 FDG'den yüksekti. İki yöntem arasında bölgesel lenf nodu SUV max, TAO1(SUVmax/SUVmaxBP), TAO2(SUVmax/SUVmeanBP) değeri anlamlı (p>0.05) fark göstermemiştir (Tablo 10).

Uzak lenf nodu metastazı bulunan 5/11 hastada (%45.4) Ga-68 FAPI-04 tutulumu F-18 FDG tutulumundan yüksekti. Bu hastaların 3/5'inde (%60) F-18 FDG tutulumu izlenmezken Ga-68 FAPI-04 tutulumu izlendi. Ga-68 FAPI-04 ve F-18 FDG

görüntülemeleri arasında uzak lenf nodu SUVmax, TAO1(SUVmax/SUVmaxBP), TAO2(SUVmax/SUVmean) değeri anlamlı (p>0.05) fark göstermemiştir (Tablo 10).

Tablo-10: Bölgesel ve Uzak Lenf Nodlarının Semikantitatif Parametrelerinin Karşılaştırılması						
		F-18 FDG		Ga-68 FAPI-04		p
		Ort.±SS	Medyan	Ort.±SS	Medyan	
<b>Lenf Nodu Sayısı</b>		4.7±8.8	0.0	6.9±10.2	1.0	<b>0.026</b>
<i>Bölgesel Lenf Nodu</i>						
<b>SUVmax</b>		10.2±8.1	10.2	11.1±6.6	9.4	0.651
<b>TAO1 (PTSUVmax/SUVmaxBP)</b>		4.7±3.6	4.7	4.7±2.6	4.4	0.854
<b>TAO2 (PTSUVmax/SUVmeanBP)</b>		6.3±4.8	5.8	6.8±3.9	5.2	0.536
<i>Uzak Lenf Nodu</i>						
<b>SUVmax</b>		11.3±8.6	11.7	12.7±9.1	8.6	0.859
<b>TAO1 (PTSUVmax/SUVmaxBP)</b>		5.1±4.2	4.3	5.2±2.8	4.5	0.955
<b>TAO2 (PTSUVmax/SUVmeanBP)</b>		7.1±5.7	6.5	7.9±4.5	6.5	0.721

#### 4.1.3. Uzak Organ Metastazı

Kemik metastazı bulunan 2/5 (%40) hastada diffüz kemik iliği metastazı mevcuttu. Hastaların 1/2'sinde Ga-68 FAPI-04 PET/BT görüntülemesinde kemikte tutulum yoğunluğu F-18 FDG'den yüksek iken primer lezyonda Ga-68 FAPI-04 tutulumu izlenmedi. Ancak F-18 FDG'de düşük düzeyde tutulum mevcuttu. Lezyon bazlı analizde kemiklerde F-18 FDG görüntülemesinde 10 adet metastatik odak izlenirken Ga-68 FAPI-04'de 11 adet odak mevcuttu. Ga-68 FAPI-04'de tek odakta kemik metastazı saptanan 1/5 hastada F-18 FDG görüntülemesinde tutulum gösteren kemik lezyonu izlenmedi. Dört hastada ise Ga-FAPI-04 tutulumu F-18 FDG tutulumundan yüksekti.

Hasta grubumuzda 5 (%16.1) hastada karaciğer metastazı izlenirken, F-18 FDG tutulumu izlenen bütün odaklarda Ga-68 FAPI-04 tutulumu da mevcuttu. Bir hastada karaciğerde tek odakta Ga-68 FAPI-04 tutulumu izlenirken F-18 FDG’de karaciğerde metastatik tutulum izlenmedi. Ga-68 FAPI-04 ve F-18 FDG grubu arasında kemik metastazı SUVmax, karaciğer metastazı SUVmax, karaciğer L/B SUVmax değerleri anlamlı ( $p>0.05$ ) fark göstermemiştir(Tablo 11).

Tablo-11: Kemik ve Karaciğer Metastazlarının Karşılaştırılması						
		F-18 FDG		Ga-68 FAPI-04		P
		Ort.±SS/n-%	Medyan	Ort.±SS/n-%	Medyan	
<b>Kemik SUVmax</b>		9.2±7.6	6.0	9.3±3.9	9.6	0.723
<b>KC Metastaz SUVmax</b>		23.7±16.7	28.5	13.7±7.5	10.0	0.139
<b>KC SUVmax L/B</b>		8.5±5.0	8.4	8.0±5.9	5.6	0.615

Bir hastada sol sürrenal gland metastazı ve akciğer parankiminde lenfanjitik yayılım mevcuttu ve her iki görüntüleme de bu alanlarda tutulum izlendi. 1 hastada bilateral Krukenberg tümörü saptandı. Bu lezyonda F-18 FDG tutulumu izlenmezken yoğun Ga-68 FAPI-04 tutulumu mevcuttu. Bir hastada parasternal ve üst abdominal kas metastazlarında tek odakta F-18 FDG tutulumu izlenirken, Ga-68 FAPI-04 görüntüleme de yoğun ve multiple tutulum izlendi.

Vertebralarda osteofitik lezyonlar ve schmorl nodülleri (n:5), kot fraktürü (n:3), omuz eklemlerinde artrit ilişkili (n:3) lezyonlarda Ga-68 FAPI-04 görüntüleme de F-18 FDG’ye kıyasla anlamlı yüksek tutulum izlendi (medyan 7.1-2.8,  $p:0.003$ ).

Ga-68 FAPI-04 PET/BT de izlenen diğer yanlış pozitiflikler, timik neoplazi (n:1, SUVmax:7 vs 9.2), distal özofajit (n:3, medyan SUVmax 12 vs 5.4) ve tiroidittir (n:1, SUVmax: 7.5 vs 3). Timik neoplazi haricinde diğer lezyonların Ga-68 FAPI-04 tutulumu daha yüksek izlenmiştir. 4 hastada pankreasta F-18 FDG tutulumu

izlenmezken, Ga-68 FAPI-04 PET/BT’de fokal yada diffüz görünümde fizyolojik/benign tutulum izlenmiştir. Bu hastaların klinik değerlendirmesinde pankreatit bulgusu saptanmamıştır.

#### 4.1.4. Peritoneal Karsinomatozis

Peritoneal yayılımı olan 5 hastanın tümünde yoğun Ga-68 FAPI-04 peritoneal tutulum izlenirken (%100), F-18 FDG PET/BT’ de sadece 1 (%20) hastada düşük düzeyde tutulum izlendi. Ga-68 FAPI-04 PET/BT görüntülemeye periton tutulumunun SUVmax, TAO1 (SUVmax/SUVmaxBP), TAO2 (SUVmax/SUVmeanBP) değerleri F-18 FDG’ye göre anlamlı ( $p<0.05$ ) yüksek bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo-12: Periton Tutulumunun Karşılaştırılması						
		F-18 FDG		Ga-68 FAPI-04		
		Ort.±SS/n-%	Medyan	Ort.±SS/n-%	Medyan	p
<b><i>Periton Tutulumu</i></b>						
<b>SUVmax</b>		0.7±1.6	0.0	14.3±7.2	10.1	<b>0.043</b>
<b>TAO1 (SUVmax/SUVmaxBP)</b>		0.3±0.7	0.0	7.1±4.7	4.6	<b>0.043</b>
<b>TAO2 (SUVmax/SUVmeanBP)</b>		0.4±0.8	0.0	10.1±6.0	6.7	<b>0.043</b>

#### 4.1.5. Evreleme

Hasta grubumuzda 8 (%25) olguda N evresinde Ga-68 FAPI-04 görüntüleme sonrası artış olurken, toplamda 6 (%19) olgunun Ga-68 FAPI-04 görüntüleme sonrası hastalık evresinde artış oldu. Ga-68 FAPI-04 ve F-18 FDG grubu arasında hastalık evresi açısından anlamlı ( $p>0.05$ ) fark bulunmamıştır (Tablo 13). Benzer şekilde Ga-68 FAPI-04 ve F-18 FDG arasında N evresi için anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık gösterilmemiştir (Tablo 13).

Tablo-13: Hastalık Evresi ve N Evrelerinin Karşılaştırılması				
		F-18 FDG	Ga-68 FAPI-04	p

		Ort.±SS/n-%		Ort.±SS/n-%		
<b>Evre</b>	I	8	25.8%	2	6.5%	0.156
	IIB	7	22.6%	7	22.6%	
	III	3	9.7%	7	22.6%	
	IV	5	16.1%	5	16.1%	
	IVB	8	25.8%	10	32.3%	
<b>N Evre</b>	N0	18	58.1%	12	38.7%	0.156
	N1	3	9.7%	5	16.1%	
	N2	4	12.9%	6	19.4%	
	N3A	2	6.5%	1	3.2%	
	N3B	4	12.9%	7	22.6%	

## 4.2 TEDAVİ YÖNETİMİ

Evrelemesi Evre 4 olarak yapılan 15 hastaya kemoterapi başlandı. İki hasta F-18 FDG görüntülemeye göre Evre 1 ve 2B iken Ga-68 FAPI-04 PET/BT’de Evre 4 olarak saptandı. Beş hasta opere olduktan sonra adjuvan tedavi aldı. Opere olan üç hastanın biri tedavisiz izlemdeyken, ikisi ek tedavi başlanamadan erken dönemde ek hastalıkları nedeniyle exitus oldu. Bir hasta cerrahi planlanma aşamasında pulmoner emboli nedeniyle kaybedildi. Yedi hasta neoadjuvan tedavi sonrası opere edildi ve adjuvan tedavi aldı. Bu gruptan dört hastanın F-18 FDG’ye göre evrelemesi evre 1 iken Ga-68 FAPI-04 PET/BT’de üç hasta Evre 3, bir hasta Evre 2B olarak sınıflandırıldı. Bu hastanın bölgesel lenf nodlarında her iki çalışmada tutulum yoktu. Beş hastanın Ga-68 FAPI-04 PET/BT’nin tedavi yönetiminde değişikliğe katkısı oldu (Tablo 14).

Tablo-14: Hastaların Evre Değişiklik Durumu ve Uygulanan Tedaviler

HASTA NO	YAŞ	F-18 FDG PET/BT EVRE	Ga-68 FAPI-04 PET/BT EVRE	UZAK METASTAZ	DEĞİŞİM	TEDAVİ
1	73	4B	4B	Mediasten LN	-	KT
2	44	4B	4B	Mediasten LN, kemik, karaciğer	-	KT
3	71	4B	4B	Supradyafragmatik LN, karaciğer	-	KT
4	66	3	3		-	KT

5	63	2B	2B		-	TG+KRT
6	48	4B	4B	Diffüz kemik	-	KT
7	60	4B	4B	Supradyafragmatik LN, kemik, Ac lenfanjitik yayılım, sürrenal gland, <u>karaciğer ve periton(FDG-, FAPI+)</u>	-	KT
8	57	4B	4B	Mediasten LN	-	KT
9	54	4B	4B	Karaciğer	-	KT
10	61	2B	2B		-	TG+KT
11	61	1	1		-	TG
12	47	2B	4B	<u>Krukenberg ve periton(FDG-, FAPI+)</u>	Artış	KT
13	66	4	4	Batın alt paraaortik LN	-	KT+PC
14	63	1	3		Artış	KT+TG+KRT
15	47	1	3		Artış	KT+TG+KT
16	44	1	4B	(FDG-, FAPI+) <u>Supradyafragmatik LN, kas, batın alt paraaortik, periton</u>	Artış	KT
17	55	4	4	Supradyafragmatik LN, <u>periton(FDG-, FAPI+)</u>	-	KT
18	57	1	3		Artış	KT+TG+RT
19	69	2B	2B		-	TG
20	38	4	4	Supradyafragmatik LN, periton, <u>kemik(FDG-, FAPI+)</u>	-	KT+PC+KT
21	67	4	4	Retroperitoneal alt paraaortik LN	-	KT
22	69	3	3		-	KT+STG+KT
23	56	3	3		-	KT+TG
24	68	4	4	Karaciğer	-	KT
25	78	2B	3		Artış	-
26	67	1	2B		Artış	TG+KT
27	53	2B	2B		-	TG+KT
28	52	1	2B		Artış	KT+TG+RT(RET)
29	55	4B	4B	<u>Mediasten LN (FDG-, FAPI+), diffüz kemik</u>	-	KT+TG+KT
30	78	2B	2B		-	TG
31	47	1	1		-	TG+KT+RT

KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi, TG: Total gastrektomi, PC: Palyatif cerrahi, STG: Subtotal Gastrektomi

### 4.3 SAĞKALIM ANALİZLERİ

Toplamda 25 aylık izlemde 13 hasta exitus oldu. Genel sağkalım süresi medyan 6 (1-17) aydır. 10 hasta ileri evre hastalık nedeniyle kaybedilirken, 3 hasta erken dönemde böbrek yetmezliği (4 ay), postop kanama (1 ay) ve pulmoner emboli (1 ay) nedeniyle kaybedildi.

Exitus olan ve olmayan grupta F-18 FDG ve Ga-68 FAPI-04 PET/BT görüntülemelerde primer tümörün SUVmax ve SUVmean değerleri anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 15).

	Exitus (-)		Exitus (+)		P
	Ort.±SS	Medyan	Ort.±SS	Medyan	
<b>Primer Tümör SUV Max</b>					
<b>F-18 FDG</b>	15.8±12.7	9.6	9.3±6.2	7.0	0.101
<b>Ga-68 FAPI-04</b>	19.1±7.6	19.9	17.6±8.2	18.3	0.612
<b>Primer Tümör SUV Mean</b>					
<b>F-18 FDG</b>	9.3±7.2	6.1	6.3±5.1	4.9	0.186
<b>Ga-68 FAPI-04</b>	11.3±3.4	11.2	10.7±5.1	10.5	0.694

On dört hastanın takibinde radyolojik/PET progresyonu izlendi. Progresyona kadar geçen süre medyan 7.5 (3-21) aydır.

Takibinde radyolojik/PET progresyon olan ve olmayan grupta evreleme F-18 FDG ve Ga-68 FAPI-04 PET/BT görüntülemelerde primer tümörün SUVmax ve SUVmean değerleri anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 16).

	Progresyon (-)		Progresyon (+)		p
	Ort.±SS	Medyan	Ort.±SS	Medyan	
<b>Primer Tümör SUVMax</b>					
<b>F-18 FDG</b>	14.3±11.5	9.8	11.7±10.2	7.4	0.351
<b>Ga-68 FAPI-04</b>	17.0±7.2	15.5	20.4±8.2	18.6	0.228
<b>Primer Tümör SUVMean</b>					
<b>F-18 FDG</b>	9.2±7.4	6.6	6.6±5.0	4.7	0.311
<b>Ga-68 FAPI-04</b>	10.9±4.7	10.2	11.3±3.4	11.2	0.754

Tek değişkenli modelde her iki çalışmada primer tümörün SUVmax, SUVmean değerlerinin progresyonsuz sağ kalım süresi üzerine anlamlı ( $p>0.05$ ) etkisi gözlenmemiştir (Tablo 17).

Progresyonsuz Sağkalım	Tek Değişkenli Model				
	HR	% 95 GA		p	
<i>Primer Tümör SUVMax</i>					
<b>F-18 FDG</b>	0.972	0.920	-	1.026	0.295
<b>Ga-68 FAPI-04</b>	1.042	0.972	-	1.117	0.242
<i>Primer Tümör SUVMean</i>					
<b>F-18 FDG</b>	0.938	0.847	-	1.038	0.216
<b>Ga-68 FAPI-04</b>	1.044	0.901	-	1.209	0.570

Tek değişkenli modelde her iki çalışmada primer tümörün SUVmax, SUVmean değerlerinin genel sağkalım süresi üzerine anlamlı ( $p>0.05$ ) etkisi gözlenmemiştir (Tablo 18).

Tablo-18: Primer Tümörün SUVmax ve SUVmean Değerlerinin Genel Sağkalıma Etkisi			
Genel Sağkalım	Tek Değişkenli Model		
	HR	% 95 GA	p
<i>Primer Tümör SUVMax</i>			
<b>F-18 FDG</b>	0.950	0.884-1.020	0.158
<b>Ga-68 FAPI</b>	0.989	0.919-1.065	0.776
<i>Primer Tümör SUVMean</i>			
<b>F-18 FDG</b>	0.940	0.842-1.049	0.266
<b>Ga-68 FAPI</b>	0.991	0.855-1.150	0.909

## 5. TARTIŞMA

Ga-68 FAPI PET/BT görüntülemenin gastrointestinal tümörlerde mide kanseri başta olmak üzere primer tümör ve metastazların saptanmasında tanısal performansı üstün bulunmuştur. Mide kanserlerinde özellikle F-18 FDG PET/BT'nin yetersiz kaldığı taşlı yüzük hücreli tümörlerde lezyon saptama oranı yüksektir(56,57). Bu çalışmada Ga-68 FAPI-04 PET/BT mide kanseri tanılı hastalarda primer tümörün ve uzak metastazların saptanmasında F-18 FDG PET/BT'den üstün bulunmuştur.

Miao ve ark 62 hasta ile yaptıkları çalışmada primer tümörün sensitivitesinin Ga-68 FAPI PET/BT için %90.3, F-18 FDG PET/BT için %77.4 olarak bulmuşlardır(58). Jiang ve ark 38 hasta ile yaptığı çalışmasında bu oran %100 ve %82 olarak

saptanmıştır(59). Çalışmamızda tümör saptama oranı Ga-68 FAPI-04 ve F-18 FDG için sırasıyla %96.7, %77.4 bulunmuş olup literatürde bildirilen oranlara benzerdir.

Lokal ileri tümörlerde Ga-68 FAPI PET/BT daha üstün bulunurken erken evre tümörlerde lezyon saptamada F-18 FDG PET/BT ile fark bulunmamıştır. Miao ve ark yapmış olduğu çalışmada, 6 hastada F-18 FDG ve Ga-68 FAPI PET/BT görüntülemeye primer tümör negatifliği izlenmiş ancak bu hastaların 5 tanesi erken evre kanser, 4 tanesinin taşlı yüzük hücreli karsinom olduğunu belirtilmiştir(58). Fu ve ark, 61 hastanın 3'ünde primer tümörde Ga-68/F-18 FAPI negatifliği bildirmişlerdir. Bu hastalarda F-18 FDG görüntülemeye de negatiflik saptanmış ve primer tümörün evresi T1a olarak saptanmıştır(60). Çalışmamızda 1 hastada primer tümörde Ga-68 FAPI-04 negatifliği izlendi ancak hastalık evresi evre 4 idi. Bu durumun, diğer çalışmalarda tümör boyut küçüklüğü nedeniyle PET rezolüsyon sınırı nedeniyle olabilecek negatiflikten farklı olarak, tümör histopatolojisi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bu hastanın biyopsi sonucu adenokarsinom olarak raporlanmıştı ancak inoperable hastalık nedeniyle kesin patolojik alt tiplendirme yapılamadı.

Lin ve ark primer tümörde ortalama SUVmax(10.3 - 8.1) ve TAO(11.6 - 5.8) Ga-68 FAPI PET/BT'de F-18 FDG'ye kıyasla anlamlı yüksek bulmuşlardır(61). Gastrointestinal kanserlerde yapılan bir çalışmada mide kanserinde primer tümörde medyan SUVmax Ga-68 FAPI PET/BT'de F-18 FDG'den yüksek bulunmuştur (12.7 ve 3.7)(62). Bizim çalışmamızda F-18 FDG ve Ga-68 FAPI-04 için medyan SUVmax, SUVmean, TAO değerleri yapılan çalışmalara benzer şekilde Ga-68 FAPI-04 lehine anlamlı yüksek bulunmuştur.

Müsin içeren histopatolojik tiplerin bulunması, midenin mukozal fizyolojik tutulumu veya gastrit gibi patolojilerde yüksek arka plan aktivitesinin gözlenebilmesi F-18 FDG PET/BT için tümöral değerlendirilmede kısıtlılığa yol açmaktadır(22).

Fu ve ark yaptığı evreleme çalışmasında 7 hasta taşlı yüzük hücreli grupta olup primer tümörün Ga-68/F-18 FAPI tutulum yoğunluğu F-18 FDG'ye kıyasla anlamlı yüksekti. Ayrıca taşlı yüzük hücreli grupta F-18 FDG tutulumu taşlı yüzük hücreli olmayan gruba kıyasla anlamlı düşüktü. Ga-68/F-18 FAPI görüntülemeye taşlı yüzük hücreli tümörlerde medyan SUVmax 10.8, taşlı yüzük hücreli dışı tümörlerde 16.2 bulunmuş olup anlamlı düşük saptanmıştır(60). Çalışmamızda benzer şekilde taşlı

yüzük hücreli karsinomlarda primer tümör tutulumu Ga-68 FAPI-04 lehine anlamlı yüksekti. Bu grupta F-18 FDG tutulumu adenokarsinoma göre anlamlı düşüktü. Ancak çalışmamızda farklı olarak Ga-68 FAPI-04 görüntülemeye taşılı yüzük hücreli primer tümörde medyan SUVmax değeri taşılı yüzük hücreli dışı tümörlere kıyasla yüksekti (21.9-17.4). Bu farklılığın sebebi seçilen hastaların tümöral genetik farklılıkların FAP ekspresyonunun farklılığına yol açması olabilir. Çalışmamızda 16 (%51) hasta opere olduğundan histopatolojik alt tip değerlendirmesinin kesinlik oranı görece daha yüksektir.

Chen ve ark taşılı yüzük hücreli mide karsinomlarının primer tümör ve uzak metastazlarında, Ga-68 FAPI görüntülemenin F-18 FDG'den üstün olduğunu belirtirken 6 hastada Ga-68 FAPI negatifliği saptamışlardır. Bu hastaların T1a tümör olması nedeniyle sensitivitenin erken evre tümörlerde düştüğünü belirtmişlerdir(63). Jiang ve ark 4 cm'den büyük tümörlerde ve T2-4 tümörlerde Ga-68 FAPI PET/BT-PET/MR görüntülemenin ortalama SUVmax değerleri, 4 cm'den küçük ve T1 tümörlere kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur(59). F-18 FDG PET/BT'nin mide kanserinde lenf nodu saptanmasında taşılı yüzük hücreli tipte bölgesel lenf nodlarının pozitifliği ile primer tümörün SUVmax değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur(64).

Qin ve ark abdominal ve supradiyafragmatik lenf nodlarının pozitiflik oranını hasta bazlı incelemede her iki çalışmada benzer bulurken, lezyon bazlı incelemede abdominal lenf nodlarının SUVmax değerlerini Ga-68 FAPI lehine yüksek bulmuştur. Supradiyafragmatik metastatik lenf nodlarının tespitinde Ga-68 FAPI ile F-18 FDG arasında fark bulunmamıştır(65). Chen ve ark hasta bazlı incelemede abdominal ve uzak lenf nodlarının SUVmax ve TAO değerleri Ga-68 FAPI lehine anlamlı yüksek bulurken, lezyon bazlı sensitivite ve doğruluk oranları Ga-68 FAPI görüntülemeye F-18 FDG'den yüksek bulmuştur (sensitivite:%77-%23, doğruluk:%94-%86)(63). Abdominal lenf nodlarının yüksek tutulum göstermesi bazı hastalarda PET/MR görüntüleme yapılması nedeniyle lezyon saptamada sensitivitenin yükselmesiyle açıklanabilir.

Gündoğan ve ark metastatik lenf nodlarında sensitivite (FAPI:% 100, FDG:%71.4) ve tutulum izlenen lenf nodu sayısını Ga-68 FAPI lehine anlamlı yüksek bulmuşlardır.

Ancak bu çalışmada lenf nodlarında bölgesel-uzak istasyonların ayrımı yapılmamıştır(66). Bizim çalışmamızda bölgesel ve uzak lenf nodlarında SUVmax ve TAO açısından her iki çalışmada anlamlı fark yoktu. Lezyon bazlı analizde literatürle uyumlu olarak tutulum gösteren lenf nodu sayısı Ga-68 FAPI-04 lehine anlamlı yüksekti.

Zhang ve ark bölgesel lenf nodlarını 3 bölgeye ayırmış (perigastrik, perivasküler, perivisseral), perigastrik alanda (bölge 1) F-18 FDG ve Ga-68 FAPI PET/CT görüntülemesinde SUVmax değerlerinde anlamlı fark izlenmezken tüm metastatik lenf nodlarının genelinde SUVmax değerleri FAPI lehine anlamlı yüksek bulunmuştur. Sensitiviteyi Ga-68 FAPI görüntüleme için %100, F-18 FDG için %42.7 bulmuşlardır(6). Yapılan diğer çalışmalarda bölgesel lenf nodlarında Ga-68 FAPI ve F-18 FDG için sırasıyla sensitivite %63.6-%54.5, doğruluk %75-%65 bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(58,59). Abdominal malignitelere yapılan metaanalizde lenf nodu metastazlarının saptanmasında her iki görüntülemelerde de tatmin edici oranlar saptanmamıştır. Bununla birlikte Ga-68 FAPI PET/BT için değişken sonuçlar bulunmasının lenf nodlarının histolojik yapısı, Ga-68 görüntülemenin rezolüsyonu ile ilgili olabileceği vurgulanmıştır(67).

F-18 FDG PET/BT'nin abdominal lenf nodlarını saptamada sensitivite %50-59, spesifite %95-99 aralığında bildirilmiştir. Değişken ve nispeten düşük sensitivitenin sebepleri arasında düşük tutulum gösteren histopatolojik alt tipler, primer tümör komşuluğundaki lenf nodlarının ayrımının yapılamaması, metastatik lenf nodunun boyutu gösterilebilir(68,69).

Kuten ve ark mide kanserinde periton tutulumu saptama oranı Ga-68 FAPI PET/BT'de %100 iken F-18 FDG'de tutulum izlenmemiştir. Bu hastaların az diferansiye grupta olup 3 tanesi taşlı yüzük hücreli karsinomdur(70). Elboğa ve ark 37 hastada gastrointestinal tümörlerde peritoneal tutulumu F-18 FDG ve Ga-68 FAPI görüntülemesinde karşılaştırmış, SUVmax değeri açısından Ga-68 FAPI PET/BT üstün bulunmuştur(71). Zhao ve ark periton metastazı bulunan farklı tümör tiplerinde yaptığı çalışmada Ga-68 FAPI PET/BT ile F-18 FDG PET/BT'nin mide kanseri başta olmak üzere peritoneal karsinomatozisi saptamada sensitiviteyi sırasıyla %97.2-%72 bulunmuş olup iki çalışma arasında anlamlı farklılık saptanmıştır(72). Çalışmamızda

peritoneal tutulum saptama oranı Ga-68 FAPI-04 için %100 bulunmuş olup literatürle uyumludur.

Karaciğer metastazlarının SUVmax ve lezyon/arka plan oranı Ga-68 FAPI PET/BT'de F-18 FDG PET/BT'ye kıyasla anlamlı yüksekliği bildirilmiştir(60,66,73). Lin ve ark karaciğer metastazlarında tutulum ve lezyon sayısı açısından her iki çalışma arasında anlamlı fark saptanmamışlardır(61). Bununla birlikte Ga-68 FAPI PET/MR görüntülemenin karaciğer metastazlarının üstün hassasiyetle saptanmasına katkısı gösterilmiştir(59,65). Kömek ve ark kolorektal kanserlerde yaptığı çalışmada karaciğer metastazlarında F-18 FDG PET/BT'nin Ga-68 FAPI PET/BT'ye kıyasla yüksek tutulum gösterdiğini bulmuşlardır(74). Çalışmamızda karaciğerde lezyon sayısında ve tümör/arka plan tutulum oranında F-18 FDG ve Ga-68 FAPI PET/BT'de anlamlı farklılık saptanmamıştır. Fark olmaması karaciğer metastatik hasta sayısının azlığı veya tümör histopatolojisiyle ilgili olabilir. Ancak 1 hastada F-18 FDG'de ek lezyon izlenmezken Ga-68 FAPI PET/BT'de karaciğerde metastatik odak izlenmiştir.

Farklı tümör gruplarında, kemik metastazlarının saptanmasında Ga-68 FAPI PET/BT F-18 FDG PET/BT'den daha üstün görünmektedir. Çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde metastazlar Ga-68 FAPI PET/BT görüntülemesinde daha yüksek SUVmax değerine sahiptir. Ancak benign kemik lezyon veya hastalıklarında da Ga-68 FAPI-04 PET/BT görüntülemesinde yanlış pozitiflik oranı da yüksektir(75). Mu ve ark diferansiye tiroit kanseri tanıli hastalarda kemik metastazlarında TAO, F-18 FAPI-42 PET/BT'de yüksek saptamış ancak anlamlı fark bulunmamıştır(76). Akciğer kanseri tanıli 34 hastada yapılan çalışmada kemik metastazlarında Ga-68 FAPI PET/BT'de lezyon sayısı (109 vs 91) ve SUVmax (15.6 vs 7) değerleri F-18 FDG'ye üstün bulunmuştur. Lezyon çapı ile SUVmax değerleri arasında her iki çalışmada da pozitif korelasyon vardır(77). Bu çalışmada Ga-68 FAPI-04 PET/BT görüntülemesinde ortalama SUVmax değeri F-18 FDG'ye kıyasla yüksekti ancak anlamlı fark saptanmadı. Kemik metastatik hasta ve lezyon sayısının literatürde belirtilen rakamlardan daha az olması nedeniyle istatistiksel açıdan fark anlamlı çıkmasa da tutulum yoğunluğu açısından Ga-68 FAPI lehine benzer bulgular mevcuttur.

Bunların dışında over, akciğer, adrenal gland, rektum, uterus, çizgili kas metastazları bildirilmekle birlikte tutulum açısından her iki görüntülemesinde benzerlik

söz konusudur(61,65). Bizim çalışma grubumuzda 1 hastamızda bilateral over metastazında yoğun Ga-68 FAPI tutulumu izlenirken F-18 FDG tutulumu izlenmedi. Bir vaka bildiriminde ise mide adenokarsinomu tanısı olan hastanın meme parankiminde ve aksillada F-18 FDG'ye kıyasla yoğun AIF-18-NOTA-FAPI-04 tutulumunun izlendiği nadir görülen metastaz odakları bildirilmiştir(78).

Mide kanserinde 25 hasta ile yapılan çalışmada evrelemede Ga-68 FAPI ve F-18 FDG'nin doğruluğu %96 ve %72 bulunmuştur. Ga-68 FAPI PET/BT'de 5 hastada evrede yükselme, 2 hastada evrede düşme olmuştur. 1 hastada F-18 FDG PET/BT'de nüks bulgusu yanlış pozitif olarak değerlendirilmiştir(6). Du ve ark mide kanseri tanılı 40 hasta ile yaptığı çalışmada N evresinde her iki çalışma arasında fark bulunmamıştır(79). Gastrointestinal kanserlerde yapılan çalışmada 32 hastada Ga-68 FAPI PET/BT görüntülemenin evrelemede hastaların %46.9'unda değişim, %25'inde tedavi yönetiminde katkısı olmuştur. Kılavuzda belirtilen tanıya uygun standart görüntüleme yöntemlerinden biri ile karşılaştırma yapılmış, hastaların yarısını oluşturan HCC ve pankreas karsinomu tanılı hastalarda karşılaştırmada MRG yada BT kullanılmıştır. Bu durum Ga-68 FAPI PET/BT görüntülemenin evre değişikliğine ve tedavi yönetimine katkısının diğer yöntemlerden belirgin üstünlüğüne yol açmıştır. Ancak Ga-68 FAPI PET görüntüleme sonuçlarını FDG/DOTATOC PET/BT ile karşılaştırılan diğer hastalarda, evre ve tedavi değişikliği anatomik görüntülemelere kıyasla daha az oranda bulunmuştur(80). Bu çalışmada evreleme açısından mide kanseri ile yapılan birkaç çalışma ile paralellik olsa da literatürde Ga-68 FAPI açısından daha yüksek sonuçların bulunması F-18 FDG tutmayan hastaların seçimi, nüks şüpheli yeniden evreleme hastalarının ve mide kanseri dışında farklı grupların da çalışmalarda dahil edilmesi gibi etkenlerden kaynaklı olabilir.

Pankreas kanseri tanılı operable 37 hastada yapılan çalışmada, primer tümör SUVmax ve total FAP ekspresyonu nüksüz sağkalım ve genel sağkalımı etkileyen önemli prognostik faktörler olarak bulunmuştur(81). F-18 FDG tutulumunun yüksekliği, T ve N evresi ile nüksüz sağkalım arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada taşlı yüzük hücreli karsinomların tutulumunun daha düşük olduğu, ancak yüksek tutulumun daha kısa sağkalımla ilişkili olduğunu bulmuşlardır(82). Bir başka çalışmada mide kanserinde primer tümörde adenokarsinomlarda F-18 FDG tutulumunun yüksek olması kemosensitiviteyle ilişkiliyken düşük F-18 FDG tutulumu

taşlı yüzük hücreli karsinom varlığı ve kemorezistans ile ilişkili bulunmuştur(83). Metastatik lenf nodlarının çapı ve SUVmax değeri arttıkça genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımın daha kısa olduğu bildirilmiştir(84,85). Çalışmamızda da lenf nodlarının her iki çalışmada da özellikle <1 cm altındakilerde rezolüsyon sınırı nedeniyle saptama oranı düşük kalmıştır. Her iki çalışmada evreleme açısından anlamlı fark saptanmasa bile Ga-68 FAPI PET/BT görüntüleme bazı hastalarda evreyi ve tedavi yönetimini değiştirmiştir. Sağkalım analizlerinde bütün hastaların progresyon veya ölüm gerçekleşene kadar izlemi tamamlanmadığı için primer tümör SUVmax değerleri ile arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Ancak takibinde radyolojik/metabolik progresyon izlenen hastaların ortalama primer tümör SUVmax değerleri progresyonsuz hastalara kıyasla F-18 FDG PET/BT’de daha düşük Ga-68 FAPI PET/BT’de daha yüksek izlenmiştir.

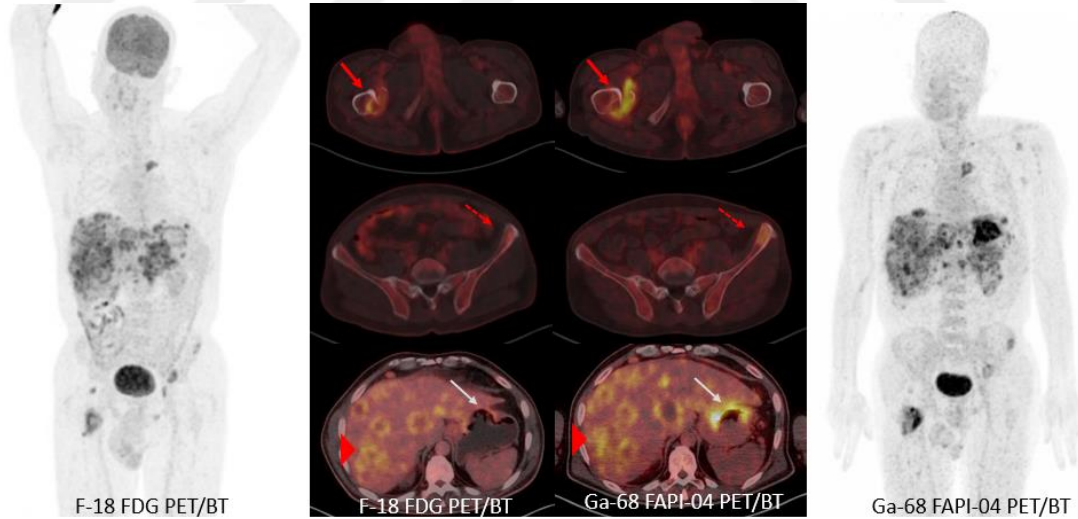
Tedavi sonrası Ga-68/F-18 FAPI görüntülemenin tedavi yanıtı öngörme, değerlendirme ve sağkalıma etkisinin araştırıldığı birkaç adet çalışma mevcuttur(86,87). Bu çalışmaların daha geniş hasta gruplarında yapılması Ga-68 FAPI PET/BT görüntülemenin gelecekteki rolünü netleştirecektir. Son aşamada FAPI’nin yüksek tutulum gösterdiği tümör gruplarında teranostik ajan olarak kullanılması ile ilgili çalışmalar yürütülmektedir(88).

Çalışmanın kısıtlılıkları arasında; hasta sayısının azlığı, hasta seçiminde histopatolojik alt tip dağılımının heterojen olması, bütün hastaların opere edilememesi nedeniyle primer tümör ve lenf nodlarının kesinleştirilmiş patolojik sonucunun olmaması ve hastaların sağkalım açısından takibinin tamamlanmaması sayılabilir. Bazı hastaların biyopsi sonucu ile cerrahi sonrası histopatolojik tiplendirmesinde değişiklikler gözleendiğinden opere edilemeyen hastaların patolojik gruplandırması adenokarsinom olarak sınıflandırılmıştı. Benzer şekilde metastatik lenf nodları için de sensitivite ve spesifite bütün hastalar için hesaplanamadı. Preop hastalardan oluşan daha geniş bir grupta lenf nodlarının sensitivite-spesifite değerleri doğru bir şekilde saptanabilecektir. Hasta seçiminde taşlı yüzük hücreli yada müsinöz karsinomların sayısı fazla olan, daha geniş hasta grubunda evreleme ve prognoz açısından daha doğru değerlendirme yapılabilir.

## 6. SONUÇLAR

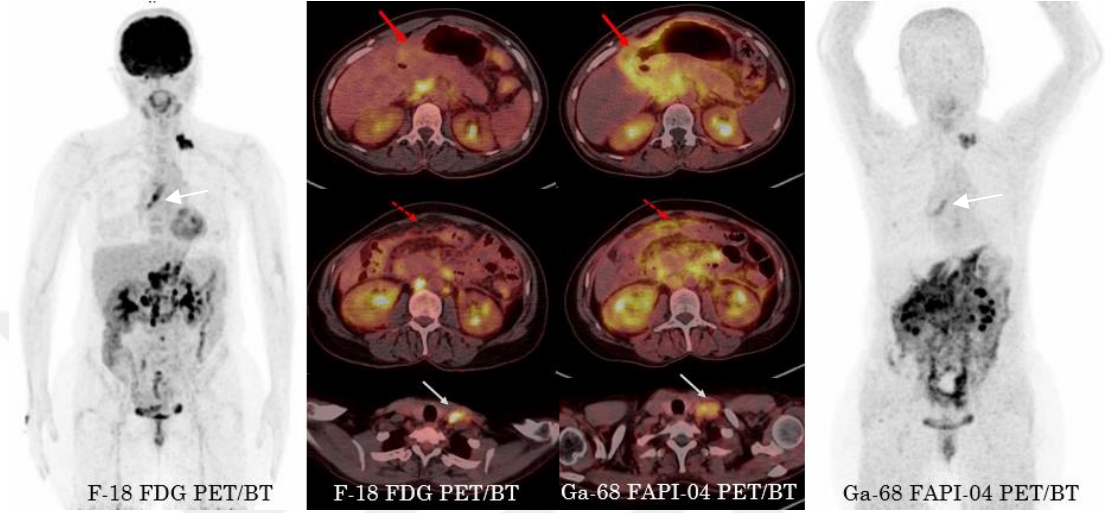
Ga-68 FAPI-04 PET/BT görüntüleme mide kanseri tanılı hastalarda primer tümör ve uzak metastazların saptanmasını kolaylaştırmış ve F-18 FDG PET/BT'ye üstünlük sağlamıştır. Özellikle peritoneal karsinomatozisin saptanmasında, düşük FDG afiniteli taşlı yüzük hücreli, müsinöz karsinomlar gibi tümörlerde belirgin katkısı gösterilmiştir. Ga-68 FAPI-04 PET/BT'de zemin aktivitesinin F-18 FDG PET/BT'ye göre daha düşük olması sebebiyle lezyon saptamada önemli katkısı olmuştur. F-18 FDG PET/BT'de izlenmeyen odakların saptanarak hastaların daha doğru evreleme ve yeniden evrelemesine, gerek konvansiyonel gerekse hedefe yönelik sistemik tedavilerin yönetimine katkı sağlaması yanında ve yakın gelecekte teranostik yaklaşımlarda kullanım potansiyelinin hayata geçmesi ile genel sağkalıma katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

## 7. OLGULAR

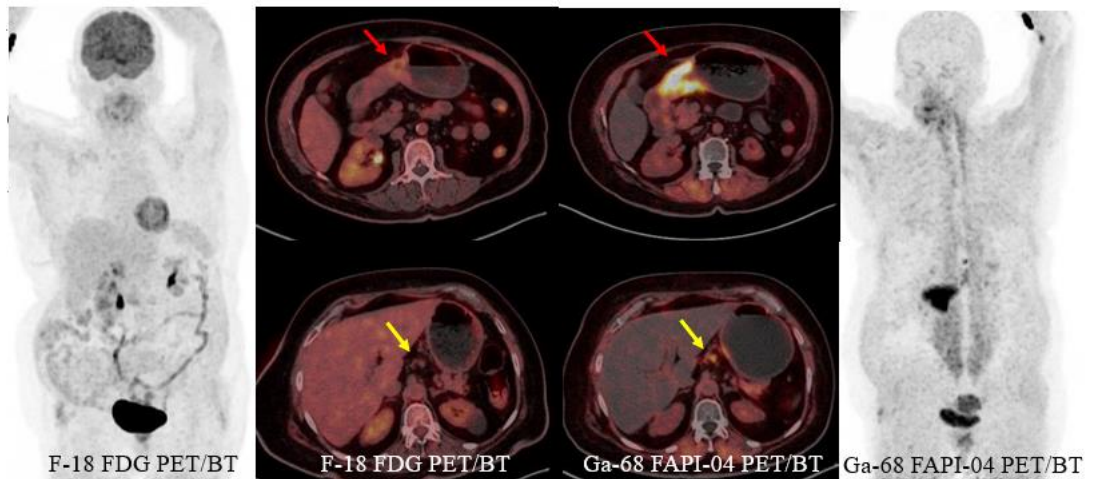


**Olgu 1:** 63 yaşında erkek, mide fundusta adenokarsinom tanılı hasta. Sağ femur başı (kırmızı ok) ve sol iliak kemik (kesikli ok) belirgin olmak üzere kemik metastazlarında Ga-68 FAPI-04 PET/BT'de F-18 FDG'den daha yoğun tutulum izlendi. Primer tümörde F-18 FDG tutulumu minimal düzeydeyken, Ga-68 FAPI-04

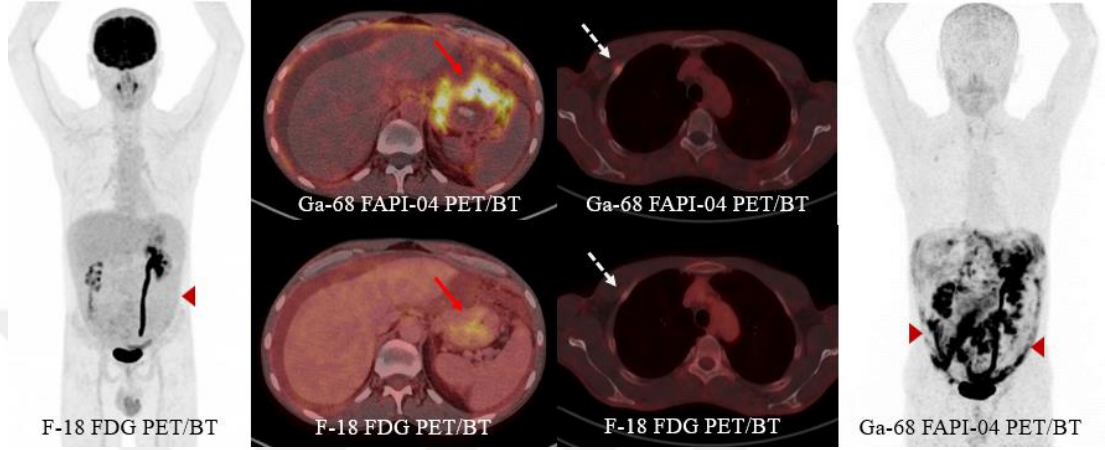
PET/BTde yoğun tutulum izlendi (beyaz ok). Ayrıca karaciğer parankiminde her iki görüntülemelerde benzer sayı ve tutulum yoğunluğunda çok sayıda metastatik lezyon izlendi (ok başı).



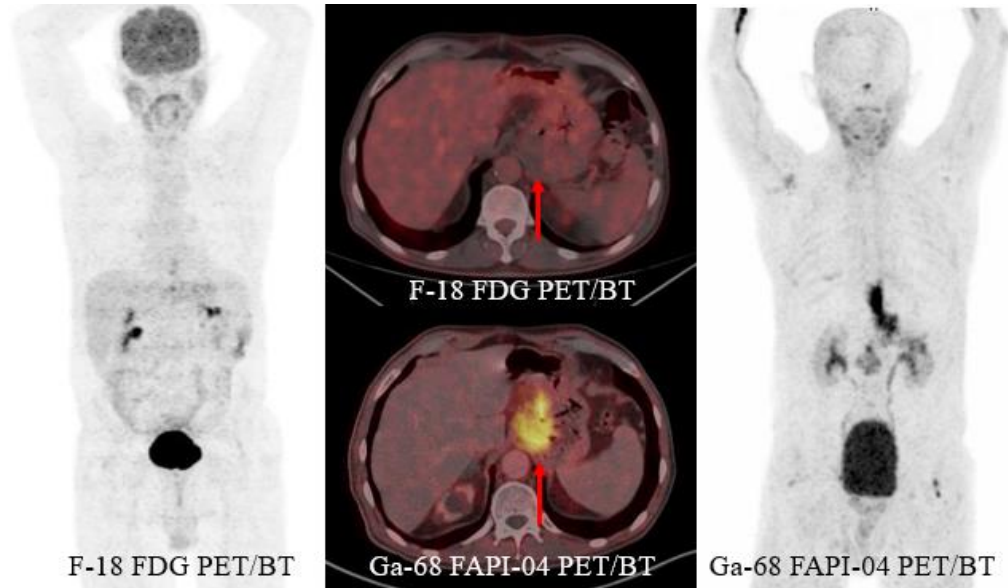
**Olgu 2:** 55 yaşında kadın, mide diffüz taşlı yüzük hücreli karsinom tanılı hasta. Primer tümörde yoğun Ga-68 FAPI-04 tutulumu izlenirken F-18 FDG tutulumu izlenmedi (kırmızı ok). Peritoneal yüzeylerde F-18 FDG tutulumu izlenmezken, diffüz yoğun Ga-68 FAPI-04 tutulumu izlendi (kesikli ok). Sol supraklavikular ve subkarinal lenf nodu metastazlarında F-18 FDG tutulumu Ga-68 FAPI-04'den yüksek izlendi (beyaz ok).



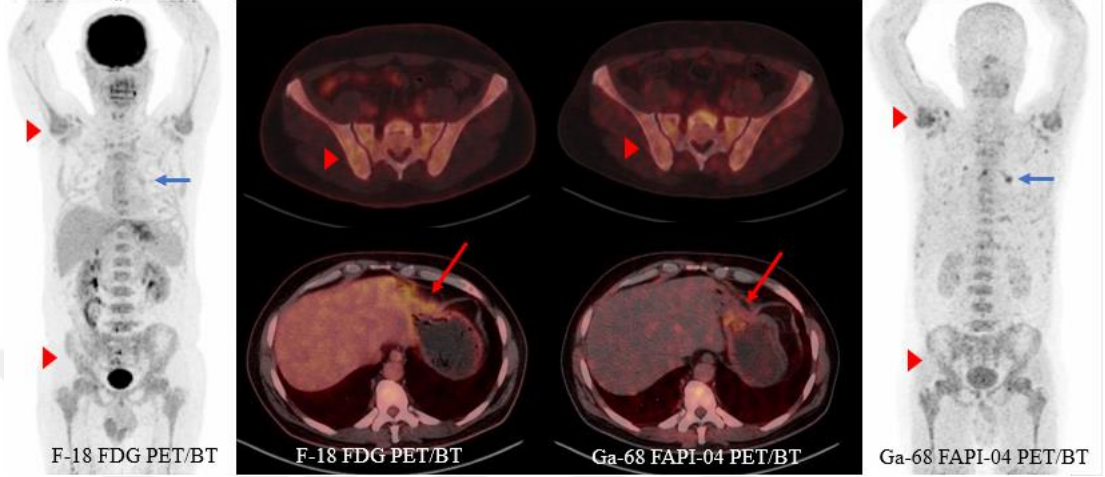
**Olgu 3:** 63 yaşında kadın, mide antrumunda taşlı yüzük hücreli karsinom tanılı hasta. Primer tümörde (kırmızı ok) ve perigastrik lenf nodunda (sarı ok) yoğun Ga-68 FAPI-04 tutulumu izlenirken F-18 FDG tutulumu izlenmedi.



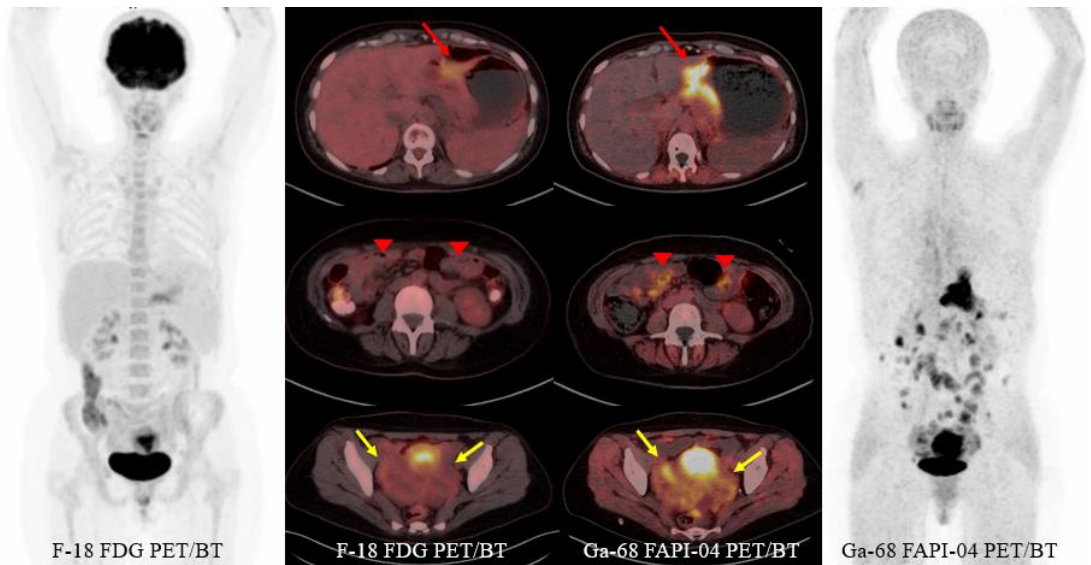
**Olgu 4:** 38 yaşında erkek, mide korpusta zayıf koheziv karsinom tanılı hasta. Primer tümörde (kırmızı ok) ve tüm peritoneal yüzeylerde (ok başı) minimal F-18 FDG tutulumuna karşılık yoğun Ga-68 FAPI-04 tutulumu izlendi. F-18 FDG PET/CT’de kemik lezyonu izlenmezken sağ 2. kotta orta düzeyde Ga-68 FAPI-04 tutulumu izlendi (kesikli ok).



**Olgu 5:** 67 yaşında erkek, mide kardiya müsinöz karsinom tanılı hasta. Primer tümörde F-18 FDG tutulumu izlenmezken yoğun Ga-68 FAPI-04 tutulumu izlendi (oklar).



**Olgu 6:** 55 yaşında erkek, mide korpus mikst tipte tümör (%50 taşlı yüzük hücreli, %50 tübüler adenokarsinom) tanılı hasta. Primer tümörde her iki PET/BT görüntülemelerde düşük düzeyde tutulum izlendi (kırmızı ok). Mediastende hiler lenf nodlarında F-18 FDG tutulumu izlenmezken Ga-68 FAPI-04 tutulumu izlendi (mavi ok). İskelet sisteminde kemik iliğinde diffüz paternde orta düzeyde F-18 FDG ve Ga-68 FAPI-04 tutulumu izlendi (ok başı). Hastanın kemik iliği biyopsi sonucu yetersiz materyal olarak sonuçlandı. Ancak takip PET/BT görüntülemelerinde yaygın skleroz lezyonlar izlenerek metastaz konfirme edilmiştir.



**Olgu 7:** 47 yaşında kadın, mide antrumda adenokarsinom tanılı hasta. Primer tümörde düşük düzeyde F-18 FDG tutulumu izlenirken, çok yoğun Ga-68 FAPI-04 tutulumu mevcuttu (kırmızı ok). Ga-68 FAPI-04 PET/BT’de batında peritoneal yüzeylerde implant lezyonlar (ok başı) ve her iki overde (sarı ok) yoğun tutulum izlendi. Bu lezyonlarda F-18 FDG tutulumu izlenmedi.

## KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May [cited 2022 Nov 23];71:209–249. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>.
2. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet* [Internet]. 2020 Aug [cited 2022 Nov 23];396(10251):635–48. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5).
3. 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* [Internet]. 2021 Oct [cited 2022 Nov 23];8:1–12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.744839/full>.
4. De Raffele E, Mirarchi M, Cuicchi D, Lecce F, Cola B. Evolving role of FDG-PET/CT in prognostic evaluation of resectable gastric cancer. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Oct 10 [cited 2022 Nov 23];23(38):6923. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5658309/>.
5. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, Abderrahim L, Altmann A, Mier W, et al. 68 Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. *J Nucl Med* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 Nov 23];60(6):801–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30954939/>.
6. Zhang S, Wang W, Xu T, Ding H, Li Y, Liu H, et al. Comparison of Diagnostic

- Efficacy of [68Ga]Ga-FAPI-04 and [18F]FDG PET/CT for Staging and Restaging of Gastric Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Jul [cited 2022 Nov 23];12:925100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35847877>.
7. Young JJ, Pahwa A, Patel M, Jude CM, Nguyen M, Deshmukh M, et al. Ligaments and lymphatic pathways in gastric adenocarcinoma. *Radiographics* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Dec 4];39(3):668–89. Available from: <https://doi.org/10.1148/rg.2019180113>.
  8. Shepherd NA, Warren BF, Williams GT, Greenson JK, Lauwers GY, Novelli MR. *Morson and Dawson's gastrointestinal pathology*. 5th ed. Wiley. 2012. 87–103 s.
  9. Susan S, editor. *Gastrointestinal tract-Abdominal oesophagus and stomach*. In: *Gray's Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 42nd ed. Elsevier. 2021. 1164–7 s.
  10. Maru P, Roy B, Sen S, Chatterjee A. Lymph Node Mapping in Gastric Carcinoma. *J Gastrointest Abdom Radiol* [Internet]. 2021 Mar 2 [cited 2022 Dec 8];4(03):206–13. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1722795#info>.
  11. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Jun [cited 2022 Dec 8];21(11). Available from: [www.mdpi.com/journal/ijms](http://www.mdpi.com/journal/ijms).
  12. Bell J, Nagtegaal I, Washington M, Verlag S, Somekh B, Lewin C, et al. WHO classification of tumours of the digestive system Vol 1. 5th ed. Board WC of TE, editor. World Health Organization. IARC Publications. 2019. 85–95 s.
  13. 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* [Internet]. 2015 Oct 10 [cited 2023 Jan 11];21(40):11428. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616218/>.

14. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th edition. Springer International Publishing. 2017. 203-220 s.
15. Kawanaka Y, Kitajima K, Fukushima K, Mouri M, Doi H, Oshima T, et al. Added value of pretreatment 18F-FDG PET/CT for staging of advanced gastric cancer: Comparison with contrast-enhanced MDCT. *Eur J Radiol* [Internet]. 2016 May [cited 2023 Jan 11];85(5):989–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.03.003>.
16. Papanikolaou IS, Triantafyllou M, Triantafyllou K, Rösch T. EUS in the management of gastric cancer. *Ann Gastroenterol* [Internet]. 2011 [cited 2023 Nov 23];24(1):9-15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3959470/pdf/AnnGastroenterol-24-9.pdf>.
17. Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May [cited 2022 Nov 23];71(3):264–79. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21657>.
18. National Comprehensive Cancer Network. *Gastric Cancer (Version 1.2022)*. Accessed Oct 1, 2022. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1434>.
19. Lin EC, Alavi A, Alessio AM, Ambrosini V, Basu S, Beheshti M, et al. The Role of Glucose and FDG Metabolism in the Interpretation of PET Studies. In: Lin EC, Alavi A, editors. *PET and PET/CT*. 3rd ed. Thieme Verlag; 2019. 18–25 s.
20. Lin EC, Alavi A, Alessio AM, Ambrosini V, Basu S, Beheshti M, et al. Gastric, Esophageal, and Gastrointestinal Stromal Tumors. In: Lin EC, Alavi A, editors. *PET and PET/CT*. 3rd ed. Thieme Verlag; 2019. p. 208–10.
21. Dondi F, Albano D, Giubbini R, Bertagna F. 18F-FDG PET and PET/CT for the evaluation of gastric signet ring cell carcinoma: a systematic review. *Nucl Med Commun* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Nov 23];42(12):1293–300.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34456317/>

22. 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* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2022 Nov 23];56(4):523–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25745094/>
23. Koustoulidou S, Hoorens MWH, Dalm SU, Mahajan S, Debets R, Seimbille Y, et al. Cancer-Associated Fibroblasts as Players in Cancer Development and Progression and Their Role in Targeted Radionuclide Imaging and Therapy. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Mar 6];13(5):1–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33806468/>
24. Loktev A, Lindner T, Mier W, Debus J, Altmann A, Jäger D, et al. A tumor-imaging method targeting cancer-associated fibroblasts. *J Nucl Med* [Internet]. 2018 Sep [cited 2023 Jan 2];59(9):1423–9. Available from: <https://jnm.snmjournals.org/content/59/9/1423.long>.
25. Lindner T, Loktev A, Altmann A, Giesel F, Kratochwil C, Debus J, et al. Development of Quinoline-Based Theranostic Ligands for the Targeting of Fibroblast Activation Protein. *J Nucl Med* [Internet]. 2018 Sep [cited 2023 Jan 2];59:1415–22. Available from: <https://jnm.snmjournals.org/content/59/9/1415.long>.
26. Meyer C, Dahlbom M, Lindner T, Vauclin S, Mona C, Slavik R, et al. Radiation Dosimetry and Biodistribution of 68 Ga-FAPI-46 PET Imaging in Cancer Patients. *J Nucl Med* [Internet]. 2020 Aug [cited 2023 Jan 3];61:1171–7. Available from: <https://jnm.snmjournals.org/content/61/8/1171.long>.
27. 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* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Jan 3];47(4):e333–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35085165>.
28. Giesel FL, Kratochwil C, Lindner T, Marschalek MM, Loktev A, Lehnert W, et al. 68 Ga-FAPI PET/CT: Biodistribution and preliminary dosimetry estimate

- of 2 DOTA-containing FAP-targeting agents in patients with various cancers. *J Nucl Med* [Internet]. 2019 Mar [cited 2023 Jan 3];60(3):386–92. Available from: <https://jnm.snmjournals.org/content/60/3/386.long>.
29. Sharma P, Singh SS, Gayana S. Fibroblast Activation Protein Inhibitor PET/CT: A Promising Molecular Imaging Tool. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2021 Mar [cited 2023 Jan 22];46(3):e141–50. Available from: [https://journals.lww.com/nuclearmed/Abstract/2021/03000/Fibroblast\\_Activation\\_Protein\\_Inhibitor\\_PET\\_CT\\_\\_A.28.aspx](https://journals.lww.com/nuclearmed/Abstract/2021/03000/Fibroblast_Activation_Protein_Inhibitor_PET_CT__A.28.aspx).
  30. Dendl K, Finck R, Giesel FL, Kratochwil C, Lindner T, Mier W, et al. FAP imaging in rare cancer entities—first clinical experience in a broad spectrum of malignancies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2022 Jan 3 [cited 2023 Jan 12];49(2):721–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34342669/>
  31. Chen H, Pang Y, Wu J, Zhao L, Hao B, Wu J, et al. Comparison of [ 68 Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [ 18 F] FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic lesions in patients with various types of cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2020 Jul [cited 2023 March 3];47:1820–32. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04769-z>
  32. Chen H, Zhao L, Ruan D, Pang Y, Hao B, Dai Y, et al. Usefulness of [68Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in patients presenting with inconclusive [18F]FDG PET/CT findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Jun 9];48(1):73–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32588089/>
  33. Yang T, Ma L, Hou H, Gao F, Tao W. FAPI PET/CT in the Diagnosis of Abdominal and Pelvic Tumors. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Jan 4 [cited 2023 Mar 6];11:797960. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35059319/>
  34. Dendl K, Koerber SA, Kratochwil C, Cardinale J, Finck R, Dabir M, et al. FAP and FAPI - PET / CT Malignant and Non - Malignant Diseases : A Perfect Symbiosis ? *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Sep 30 [cited 2023 Mar

- 6];13(19):4946. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34638433/>
35. Zhou Y, He J, Chen Y. 68Ga-FAPI PET/CT imaging in a patient with thyroiditis. *Endocrine* [Internet]. 2021 Aug 15 [cited 2023 Mar 8];73(2):485–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33449295/>
  36. Luo Y, Pan Q, Yang H, Peng L, Zhang W, Li F. Fibroblast Activation Protein-Targeted PET/CT with 68Ga-FAPI for Imaging IgG4-Related Disease: Comparison to 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Aug 12];62(2):266–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32513902/>
  37. Erol Fenercioğlu Ö, Beyhan E, Ergül N, Arslan E, Çermik TF. 18F-FDG PET/CT and 68Ga-FAPI-4 PET/CT Findings of Bilateral Knee Osteoarthritis in a Patient With Uveal Malignant Melanoma. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2022 Feb 26 [cited 2022 Dec 30];47(2):e144–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34319962/>
  38. Yao L, Zhao L, Pang Y, Shang Q, Chen H. Increased 68Ga-FAPI Uptake in Ankylosing Spondylitis in a Patient With Rectal Cancer. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2022 Feb 14 [cited 2023 May 26];47(2):176–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34269721/>
  39. Wang Y, Wang R, Geng L, Li Q, Qi E, Shi Y, et al. Different uptake patterns of 68Ga-FAPI in aseptic loosening and periprosthetic joint infection of hip arthroplasty: A case series and literature review. *Front Med* [Internet]. 2022 Nov 24 [cited 2023 May 26];9(3). Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.1014463/full>
  40. Tatar G, Beyhan E, Erol Fenercioğlu Ö, Sevindir İ, Ergül N, Çermik TF. Ga-FAPI-04 PET / CT Findings in Patients with Liver Cirrhosis. *Mol Imaging Radionucl Ther* [Internet]. 2023 Jun 20 [cited 2023 May 26];32:146–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37337827/>
  41. Wu M, Ning J, Li J, Lai Z, Shi X, Xing H, et al. Feasibility of In Vivo Imaging of Fibroblast Activation Protein in Human Arterial Walls. *J Nucl Med* [Internet]. 2022 Jun 16 [cited 2023 May 26];63(6):948–51. Available from:

<http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.121.262863>

42. Diekmann J, Koenig T, Thackeray JT, Derlin T, Czerner C, Neuser J, et al. Cardiac Fibroblast Activation in Patients Early After Acute Myocardial Infarction: Integration with MR Tissue Characterization and Subsequent Functional Outcome. *J Nucl Med* [Internet]. 2022 Sep 24 [cited 2023 May 26];63(9):1415–23. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.121.263555>
43. Wang X, Guo Y, Gao Y, Ren C, Huang Z, Liu B, et al. Feasibility of <sup>68</sup>Ga-Labeled Fibroblast Activation Protein Inhibitor PET/CT in Light-Chain Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2022 Nov [cited 2023 May 26];15(11):1960–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936878X22003928>
44. Guo W, Chen H. <sup>68</sup>Ga FAPI PET/MRI in Cardiac Amyloidosis. *Radiology* [Internet]. 2021 Dec 21 [cited 2023 May 26];374(9686):9686. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.211951>
45. Zboralski D, Hoehne A, Bredenbeck A, Schumann A, Nguyen M, Schneider E, et al. Preclinical evaluation of FAP-2286 for fibroblast activation protein targeted radionuclide imaging and therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2022 Sep 24 [cited 2023 May 26];49(11):3651–67. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-022-05842-5>
46. Kuyumcu S, Kovan B, Sanli Y, Buyukkaya F, Has Simsek D, Özkan ZG, et al. Safety of Fibroblast Activation Protein–Targeted Radionuclide Therapy by a Low-Dose Dosimetric Approach Using <sup>177</sup>Lu-FAPI04. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2021 [cited 2023 May 26];46(8):641–6. Available from: <http://links.lww.com/CNM/A318>
47. Fu K, Pang Y, Zhao L, Lin L, Wu H, Sun L, et al. FAP-targeted radionuclide therapy with [<sup>177</sup>Lu]Lu-FAPI-46 in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2022 Apr 8 [cited 2023 May 26];49(5):1767–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-021-05634-3>

48. Rao Z, Zhang Y, Liu L, Wang M, Zhang C. [177Lu]Lu-FAP-2286 therapy in a case of right lung squamous cell carcinoma with systemic metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2023 Mar [cited 2023 May 26];50(4):1266-1267. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-022-06048-5>
49. Baum RP, Schuchardt C, Singh A, Chantadisai M, Robiller FC, Zhang J, 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* [Internet]. 2022 Mar [cited 2023 May 26];63(3):415–23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8978187/>
50. Fu H, Huang J, Sun L, Wu H, Chen H. FAP-Targeted Radionuclide Therapy of Advanced Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer with Multiple Cycles of 177Lu-FAPI-46. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 May 26];47(10):906-907. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35485857/>
51. Fendler WP, Pabst KM, Kessler L, Costa PF, Ferdinandus J, Weber M, et al. Safety and Efficacy of 90Y-FAPI-46 Radioligand Therapy in Patients with Advanced Sarcoma and Other Cancer Entities. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2022 Oct 3 [cited 2023 May 26];28(19):4346-4353. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35833949/>
52. Liu Y, Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Shirakami Y, Naka S, Ooe K, et al. Fibroblast activation protein targeted therapy using [177Lu]FAPI-46 compared with [225Ac]FAPI-46 in a pancreatic cancer model. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2022 Feb 18 [cited 2023 May 26];49(3):871–80. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-021-05554-2>
53. Kratochwil C, Giesel FL, Rathke H, Fink R, Dendl K, Debus J, et al. [153Sm]Samarium-labeled FAPI-46 radioligand therapy in a patient with lung metastases of a sarcoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2021 Aug 17 [cited 2023 May 26];48(9):3011–3. Available from:

<https://link.springer.com/10.1007/s00259-021-05273-8>

54. Lindner T, Altmann A, Krämer S, Kleist C, Loktev A, Kratochwil C, et al. Design and Development of <sup>99m</sup>Tc-Labeled FAPI Tracers for SPECT Imaging and <sup>188</sup>Re Therapy. *J Nucl Med* [Internet]. 2020 Oct [cited 2023 May 26];61(10):1507–13. Available from: <http://jnm.snmjournals.org>
55. Ma H, Li F, Shen G, Cai H, Liu W, Lan T, et al. Synthesis and Preliminary Evaluation of <sup>131</sup>I-Labeled FAPI Tracers for Cancer Theranostics. *Mol Pharm* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 May 26];18(11):4179–87. Available from: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00566>
56. Huang D, Wu J, Zhong H, Li Y, Han Y, He Y, et al. [<sup>68</sup>Ga]Ga-FAPI PET for the evaluation of digestive system tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Jun 24];50(3):908–20. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-022-06021-2>
57. Rizzo A, Racca M, Garrou F, Fenocchio E, Pellegrino L, Albano D, et al. Diagnostic Performance of Positron Emission Tomography with Fibroblast-Activating Protein Inhibitors in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Jun 14 [cited 2023 May 26];24(12). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37373285>
58. Miao Y, Feng R, Guo R, Huang X, Hai W, Li J, et al. Utility of [<sup>68</sup>Ga]FAPI-04 and [<sup>18</sup>F]FDG dual-tracer PET/CT in the initial evaluation of gastric cancer. *Eur Radiol* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2023 Jun 24];33(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36522509/>
59. Jiang D, Chen X, You Z, Wang H, Zhang X, Li X, et al. Comparison of [<sup>68</sup>Ga]Ga-FAPI-04 and [<sup>18</sup>F]-FDG for the detection of primary and metastatic lesions in patients with gastric cancer: a bicentric retrospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Jun 24];49(2):732–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34297193/>
60. Fu L, Huang S, Wu H, Dong Y, Xie F, Wu R, et al. Superiority of [<sup>68</sup>Ga]Ga-FAPI-04/[<sup>18</sup>F]FAPI-42 PET/CT to [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT in delineating the

- primary tumor and peritoneal metastasis in initial gastric cancer. *Eur Radiol* [Internet]. 2022 Sep [cited 2023 Jun 24];32(9):6281–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35380229>
61. Lin R, Lin Z, Chen Z, Zheng S, Zhang J, Zang J, 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* [Internet]. 2022 Jul [cited 2023 Jun];49(8):2960–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35462566>
  62. Pang Y, Zhao L, Luo Z, Hao B, Wu H, Lin Q, et al. Comparison of 68Ga-FAPI and 18F-FDG Uptake in Gastric, Duodenal, and Colorectal Cancers. *Radiology* [Internet]. 2021 Feb [cited 2023 Jun];298(2):393–402. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.2020203275>
  63. Chen H, Pang Y, Li J, Kang F, Xu W, Meng T, 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* [Internet]. 2023 Feb [cited 2023 Jun 24];33(2):1329–41. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00330-022-09084-9>
  64. Arslan E, Aksoy T, Gündoğan C, Şen Ç, Tatar SY, Dursun N, et al. Metabolic characteristics and diagnostic contribution of 18F-FDG PET/CT in gastric carcinomas. *Mol Imaging Radionucl Ther* [Internet]. 2020 Feb [cited 2023 Jun 24];29(1):25–32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7057726/>
  65. Qin C, Shao F, Gai Y, Liu Q, Ruan W, Liu F, et al. 68Ga-DOTA-FAPI-04 PET/MR in the Evaluation of Gastric Carcinomas: Comparison with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* [Internet]. 2022 Jan [cited 2023 Jun 24];63(1):81–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33863819>
  66. Gündoğan C, Kömek H, Can C, Yildirim ÖA, Kaplan İ, Erdur E, 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* [Internet]. 2022 Jan [cited 2023 Jun 24];43(1):64–72. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34661379>

67. Liu X, Liu H, Gao C, Zeng W. Comparison of <sup>68</sup>Ga-FAPI and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic lesions in abdominal and pelvic malignancies: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* [Internet]. 2023 Feb [cited 2023 Jun 24];13:1093861. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36874127>
68. Yun M, Lim JS, Noh SH, Hyung WJ, Cheong JH, Bong JK, et al. Lymph Node Staging of Gastric Cancer Using <sup>18</sup>F-FDG PET: A Comparison Study with CT. *J Nucl Med* [Internet]. 2005 Oct [cited 2023 Jun 24]; 46(10):1582-1588. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16204706/>
69. Altini C, Niccoli Asabella A, Di Palo A, Fanelli M, Ferrari C, Moschetta M, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT Role in Staging of Gastric Carcinomas: Comparison with Conventional Contrast Enhancement Computed Tomography. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015 May [cited 2023 Jul 5];94(20). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4602890/>
70. Kuten J, Levine C, Shamni O, Pelles S, Wolf I, Lahat G, et al. Head-to-head comparison of [<sup>68</sup>Ga]Ga-FAPI-04 and [<sup>18</sup>F]-FDG PET/CT in evaluating the extent of disease in gastric adenocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2022 Jan [cited 2023 Jun 17];49(2):743–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34302504/>
71. Elboga U, Sahin E, Kus T, Cayirli YB, Aktas G, Okuyan M, et al. Comparison of <sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT Modalities in Gastrointestinal System Malignancies with Peritoneal Involvement. *Mol imaging Biol* [Internet]. 2022 Oct [cited 2023 Jun 24];24(5):789–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35411447>
72. Zhao L, Pang Y, Luo Z, Fu K, Yang T, Zhao L, et al. Role of [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in the evaluation of peritoneal carcinomatosis and comparison with [<sup>18</sup>F]-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2021 Jun [cited 2023 Jun 24];48(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33415432/>

73. Şahin E, Elboğa U, Çelen YZ, Sever ÖN, Çayırılı YB, Çimen U. Comparison of <sup>68</sup>Ga-DOTA-FAPI and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging modalities in the detection of liver metastases in patients with gastrointestinal system cancer. *Eur J Radiol* [Internet]. 2021 Sep [cited 2023 Jun 24];142:109867. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34315086>
74. Kömek H, Can C, Kaplan İ, Gündoğan C, Kepenek F, Karaoglan H, et al. Comparison of [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT and [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT in colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2022 Sep [cited 2023 Jun 19];49(11):3898–909. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-022-05839-0>
75. Li L, Hu X, Ma J, Yang S, Gong W, Zhang C. A systematic review of [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT in the diagnostic value of malignant tumor bone metastasis. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Nov [cited 2023 Jun 6];12:978506. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36439440/>
76. Mu X, Huang X, Jiang Z, Li M, Jia L, Lv Z, et al. [<sup>18</sup>F]FAPI-42 PET/CT in differentiated thyroid cancer: diagnostic performance, uptake values, and comparison with 2-[<sup>18</sup>F]FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2023 Mar [cited 2023 Jun 15];50(4):1205–15. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-022-06067-2>
77. Wang L, Tang G, Hu K, Liu X, Zhou W, Li H, et al. Comparison of <sup>68</sup>Ga-FAPI and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in the Evaluation of Advanced Lung Cancer. *Radiology* [Internet]. 2022 Apr [cited 2023 Jun 12];303(1):191–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34981976/>
78. Kou Y, Yao Z, Cheng Z. <sup>18</sup>F-NOTA-FAPI-04 Outperforms <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in Identifying the Primary Lesion and Rare Metastases From Gastric Cancer. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2021 Dec [cited 2023 Jun 2];46(12):e570–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34735412/>
79. Du T, Zhang S, Cui XM, Hu RH, Wang HY, Jiang JJ, et al. Comparison of [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [<sup>18</sup>F]FDG PET/MRI in the Preoperative Diagnosis of Gastric Cancer. *Can J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2023 Apr

- [cited 2023 Jun 24];2023:6351330. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37090103/>
80. Kosmala A, Serfling SE, Schlötelburg W, Lindner T, Michalski K, Schirbel A, et al. Impact of 68 Ga-FAPI-04 PET/CT on Staging and Therapeutic Management in Patients With Digestive System Tumors. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2023 Jan [cited 2023 Jun 24];48(1):35–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36354691>
  81. Ding J, Qiu J, Hao Z, Huang H, Liu Q, Liu W, 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* [Internet]. 2023 May [cited 2023 Jul 9];50(6):1780-1791. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36695823/>
  82. Lee JW, Lee SM, Lee MS, Shin HC. Role of 18F-FDG PET/CT in the prediction of gastric cancer recurrence after curative surgical resection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2012 Sep [cited 2023 Apr 6];39(9):1425–34. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-012-2164-2>
  83. Harada K, Patnana M, Wang X, Iwatsuki M, Murphy MAB, Zhao M, 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 Oct [cited 2023 Jun 24];50(10):1223–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32409870/>
  84. Tokunaga M, Sugisawa N, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Terashima M. The impact of preoperative lymph node size on long-term outcome following curative gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2013 May [cited 2023 Jul 5];20(5):1598–603. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23117474/>
  85. Song B Il, Kim HW, Won KS, Ryu SW, Sohn SS, Kang YN. Preoperative Standardized Uptake Value of Metastatic Lymph Nodes Measured by 18F-FDG PET/CT Improves the Prediction of Prognosis in Gastric Cancer. *Medicine*

(Baltimore) [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2023 Apr 6];94(26). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4504549/>

86. Hu X, Zhou T, Ren J, Duan J, Wu H, Liu X, et al. Response Prediction Using 18F-FAPI-04 PET/CT in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *J Nucl Med* [Internet]. 2023 Apr [cited 2023 Jun 24];64(4):625–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36229183>
87. Eshet Y, Tau N, Levanon K, Bernstein-Molho R, Globus O, Itay A, et al. The Role of 68 Ga-FAPI PET/CT in Breast Cancer Response Assessment and Follow-Up. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2023 Aug [cited 2023 Jun 24];48(8):685–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37339456>
88. Sidrak MMA, De Feo MS, Corica F, Gorica J, Conte M, Filippi L, et al. Fibroblast Activation Protein Inhibitor (FAPI)-Based Theranostics-Where We Are at and Where We Are Heading: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Feb 15 [cited 2023 Jun 24];24(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36835275>