



T.C.
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

MİDE KANSERİ HASTALARINDA HER-2 EKSPRESYON
DÜZEYLERİ ve ¹⁸F-FDG PET/BT PARAMETRELERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Seyit Ahmet ERTÜRK

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

SIVAS
2020



T.C.
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

MİDE KANSERİ HASTALARINDA HER-2 EKSPRESYON
DÜZEYLERİ ve ¹⁸F-FDG PET/BT PARAMETRELERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Seyit Ahmet ERTÜRK

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Doç. Dr. Zekiye HASBEK
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SIVAS
2020

ONAY SAYFASI

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. Bülent TURGUT

Üye: Doç. Dr. Zekiye HASBEK

Üye: Doç. Dr. Semra ÖZDEMİR

Bu tez,tarih vesayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof.Dr. İlhan ÇETİN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tezi biricik Eşime, biricik Oğluma, çok değerli Ablalarıma ve çok değerli Erkek Kardeşime, başta ilkokul öğretmenim olan Sn. Recep ESER olmak üzere tüm öğretmenlerime ve buralara kadar gelmemde en büyük emekleri olan biricik Anneme ve biricik Babama ithaf ediyorum.



TESEKKÜR

Asistanlığım süresince Doç. Dr. Zekiye HASBEK başta olmak üzere, eğitimime katkı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Bülent TURGUT' a ve Dr. Öğr. Üyesi Esra ÇİFTÇİ'ye çok teşekkür ederim.



ÖZET

MİDE KANSERİ HASTALARINDA HER-2 EKSPRESYON DÜZEYLERİ ve ¹⁸F-FDG PET/BT PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

HER-2 kromozom 17 üzerinde *ERBB2* tarafından kodlanan bir protoonkogendir. Mide kanseri görüntülemesinde ¹⁸F-FDG PET/BT tetkiki uzak metastaz taraması için sıklıkla kullanılmaktadır. Bizim bu çalışmadaki amacımız patolojik olarak mide kanseri tanısı konmuş hastalarda ¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde elde edilen veriler ile HER-2 ekspresyonu arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. Çalışmamızda 85 erkek (% 73.9), 30 kadın (% 26.1) olmak üzere toplam 115 hasta yer almaktadır. Hastaların HER-2 immunohistokimyasal incelemesine göre 71' i (% 61.7) negatif, 44' ü (% 38.3) pozitif olarak değerlendirilmiştir. HER-2 pozitif olan hastaların medyan SUVmax, SUVmean, MTV, TLG değeri sırasıyla 9.95, 5, 30.44, 139.16 iken, HER-2 negatif olan hastaların ise sırasıyla 9.3, 5.4, 36.62 ve 190.424 idi (p>0.05). HER-2 pozitif olan hastaların medyan CA 19-9 değeri 33.52 iken, negatif olan hastaların 11.79 idi (p=0.016). ¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde uzak metastaz bulunan hastalarda ortalama yaş 69.3 ± 9.35 iken, uzak metastaz olmayanlarda ortalama yaş 65.2 ± 10.9 idi (p=0,042). ¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde uzak metastaz bulunan hastalarda medyan SUVmax ve SUVmean değerleri sırasıyla 11.1 ve 6.3 iken, uzak metastaz olmayanlarda sırasıyla 8.2 ve 4.5 idi (p=0.002, p=0,001 sırasıyla). Uzak metastaz bulunan hastalarda medyan CA 19-9 ve CEA düzeyleri sırasıyla 31.34 ve 9.20 iken, uzak metastaz olmayanlarda sırasıyla 11.55 ve 2.26 idi (p=0.011 ve p=0.001 sırasıyla). Çalışmamızda mide kanseri hastalarında HER-2 durumu ile SUVmax, SUVmean, MTV, TLG, uzak metastaz varlığı, lenf nodu metastazı varlığı, yaş, cinsiyet, tümör çapı, tümör derecesi, tümör lokalizasyonu ve CEA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ancak HER-2 durumu ile CA 19-9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. ¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde uzak metastaz bulunması ile SUVmax, SUVmean, yaş, CEA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken, MTV, TLG, tümör çapı, tümör lokalizasyonu ve tümör derecesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Anahtar Kelimeler: Mide Kanseri, PET/BT, HER-2, FDG

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN HER-2 EXPRESSION LEVELS AND ¹⁸F-FDG PET/CT PARAMETERS IN GASTRIC CANCER PATIENTS

HER-2 is a protooncogene encoded by *ERBB2* on chromosome 17. ¹⁸F-FDG PET/CT examination is frequently used for the detection of distant metastasis in gastric cancer imaging. Our aim in this study is to investigate the relationship between the data obtained in the ¹⁸F-FDG PET/CT examination and HER-2 expression status in gastric cancer patients. In our study, there were 115 patients, including 85 men (73.9 %) and 30 women (26.1 %). According to the HER-2 immunohistochemical examination, 71 patients (61.7%) were negative and 44 patients (38.3%) were positive. The median SUVmax, SUVmean, MTV, TLG values of HER-2 positive patients were 9.95, 5, 30.44, 139.16, whereas HER-2 negative patients were 9.3, 5.4, 36.62 and 190.424 respectively ($p > 0.05$). The median CA 19-9 levels of HER-2 positive patients was 33.52, whereas those who were negative were 11.79 ($p = 0.016$). The mean age was 69.3 ± 9.35 in patients with distant metastases, while the mean age was 65.2 ± 10.9 in those without distant metastases ($p = 0.042$). Median SUVmax and SUVmean values in patients with distant metastases were 11.1 and 6.3, respectively, and 8.2 and 4.5 in those without distant metastases ($p = 0.002$, $p = 0.001$, respectively). The median CA 19-9 and CEA levels in patients with distant metastases were 31.34 and 9.20, respectively, whereas those without distant metastases were 11.55 and 2.26, respectively ($p = 0.011$ and $p = 0.001$, respectively). In our study, there was no statistically significant difference in terms of HER-2 status and presence of SUVmax, SUVmean, MTV, TLG, distant metastasis, presence of lymph node metastasis, age, gender, tumor diameter, tumor grade, tumor localization, and CEA levels in gastric cancer patients. A statistically significant difference was found between HER-2 status and CA 19-9 levels. While there was a statistically significant relationship between distant metastases in the ¹⁸F-FDG PET/CT examination and SUVmax, SUVmean, age, CEA levels; the relationship between distant metastasis in the ¹⁸F-FDG PET / CT scan, and MTV, TLG, tumor diameter, tumor localization and tumor grade was not statistically significant.

Keywords: Gastric cancer, PET/CT, HER-2, FDG

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	1
2.1. Mide Embriyolojisi.....	1
2.2. Mide Anatomisi.....	2
2.2.1. Midenin Bölümleri.....	2
2.2.2. Midenin Arterleri.....	4
2.2.3. Midenin Venleri.....	4
2.2.4. Midenin Lenfatikleri.....	4
2.2.5. Midenin Sinirleri.....	8
2.3. Mide Histolojisi.....	10
2.4. Mide Kanseri	12
2.4.1. Mide Kanseri Epidemiyolojisi.....	12
2.4.2. Mide Kanseri Etiyolojisi.....	13
2.4.3. Mide Kanseri Histolojik Tipleri.....	15
2.4.4. Mide Kanseri Makroskopik Tipleri	15
2.4.5. Mide Kanseri Lokalizasyonu.....	15
2.4.6. Mide Kanserinde Histolojik Derecelendirme.....	16
2.4.7. Mide Kanserinde Evreleme.....	16
2.4.8. Mide Kanseri Evrelemesinde ¹⁸ F-FDG PET/BT'nin yeri.....	22
2.4.9. Mide Kanseri Hastalarında Tedavi.....	24
2.4.10. Mide Kanseri Hastalarında Tedavide HER-2 Reseptör Antagonistlerinin Yeri.....	25
3.GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Etik Kurul Onayı.....	26
3.2. Hasta Seçimi.....	26

3.3. ¹⁸ F-FDG PET/BT ile Görüntüleme.....	26
3.4. Mide Kanseri Hastalarında HER-2 Protoonkogeni.....	28
3.5. HER-2 İmmunohistokimyasal İncelemesi.....	29
3.6. HER-2 Moleküler Analizi.....	31
3.7. İstatistiksel Analiz.....	32
4.BULGULAR.....	33
5.TARTIŞMA.....	46
6.LİMİTASYONLAR.....	50
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	50
KAYNAKLAR.....	52
ÖZGEÇMİŞ.....	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC: American Joint Committee on Cancer

APC: Adenomatöz Polipozis Koli

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CEA: Karsinoembriyojenik antijen

CEN 17: Kromozom 17

CISH: Kromojenik in situ hibridizasyon

DNA: Deoksiribonükleik asit

erbB: erythroblastic oncogene B

ESMO: European Society of Medical Oncology

EUS: Endosonografi

¹⁸F: Flor-18

FAP: Familiyal Adenomatöz Polipozis

FDG: Florodeoksiglikoz

FISH: Flöresan in situ hibridizasyon tekniği

GLOBOCAN: Global Cancer Observatory

GLUT: Glukoz Taşıyıcı Proteinler

HCl: Hidroklorik asit

HER-2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

H. pylori: Helicobacter Pylori

İHK: İmmünohistokimyasal

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

SISH: Silver-enhanced in situ hybridization (gümüş in situ hibridizasyon)

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TNM: Tümör, lenf nodu, metastaz

UICC: Union for International Cancer Control

TABLULAR

Tablo 2.1.: Mide kanseri histolojik derecelendirmesi

Tablo 2.2.: Mide kanserinde klinik evreleme

Tablo 2.3.: Mide kanserinde patolojik evreleme

Tablo 2.4.: Mide kanserinde neoadjuvan tedavi sonrası evreleme ve sağkalım oranları (ypTNM)

Tablo 3.1.: HER-2 immunohistokimyasal incelemesi değerlendirme kriterleri

Tablo 4.1.: Hastaların yaş, cinsiyet, patolojik tanı, tümör lokalizasyonu, ¹⁸F-FDG PET/BT’de uzak metastaz ve lenf nodu metastazı varlığı, HER-2 ekspresyonu dağılımı

Tablo 4.2.: Hastaların mide kanseri adenokarsinom histolojik alt tip dağılımı

Tablo 4.3.: Hastaların ¹⁸F-FDG PET/BT’de uzak metastaz alanı açısından dağılımı

Tablo 4.4.: Hastaların mide kanseri evresi açısından dağılımı

Tablo 4.5.: Hastaların mide kanseri tümör makroskopik tipi açısından dağılımı

Tablo 4.6.: Hastaların patolojik incelemede lenf nodu metastazı varlığı açısından dağılımı

Tablo 4.7.: Hastaların tümör derecesi açısından dağılımı

Tablo 4.8.: Hastaların ¹⁸F-FDG PET/BT’de metabolik parametreleri

Tablo 4.9.: Hastaların ¹⁸F-FDG PET/BT’de lenf nodu metastazlarının SUVmax verileri

Tablo 4.10.: HER-2 ile yaş, cinsiyet, metabolik PET parametreleri, tümör çapı, ¹⁸F-FDG PET/BT’de uzak metastaz ve lenf nodu metastazı varlığı, tümör derecesi, tümör lokalizasyonu, CA 19-9 düzeyleri ve CEA düzeyleri arasındaki ilişki

Tablo 4.11.: Mide kanseri hastalarında HER-2 ekspresyon durumu ile adenokarsinom alt tipleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Tablo 4.12.: ¹⁸F-FDG PET/BT’de uzak metastaz varlığı ile yaş, cinsiyet, metabolik PET parametreleri, tümör çapı, tümör derecesi, tümör lokalizasyonu, CA 19-9 düzeyleri ve CEA düzeyleri arasındaki ilişki

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Midenin anatomik kısımları.

Şekil 2.2. Midenin lenfatik istasyonları.



1. GİRİŞ

Mide kanseri dünya genelinde en sık görülen kanserlerden birisidir (1). Mide kanseri 1980'li yıllara kadar kanser nedeni ölümlerin en önemli kısmını oluştururken bu yıllardan sonra yerini akciğer kanserine bırakmıştır (2, 3). Ancak günümüzde batı toplumunda çoğu mide kanseri hastası tanı anında ileri evre olarak saptanmakta ve mide kanserinin biyolojisinin anlaşılmasındaki ilerlemelere rağmen medyan sağkalım hala 12 ayın altındadır. Bu nedenle kişiselleştirilmiş tedavilerin geliştirilmesi büyük önem arz etmektedir (4).

Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2) (HER-2) kromozom 17 üzerinde *ERBB2* tarafından kodlanan bir protoonkogendir. HER-2 proteinin bu dokulardaki ana rolü hücre proliferasyonunu desteklemek ve apoptozu engellemektir. Bu nedenle aşırı kontrolsüz hücre büyümesi ve tümörigenez süreçlerini kolaylaştırmaktadır (5). Meme kanseri hastalarında bu proteinin öneminin anlaşılması ve bu proteine yönelik geliştirilen antagonistlerin tedavide olumlu sonuçlar vermesi üzerine diğer kanser türlerinde de araştırılmaya başlanmıştır. Bunların başında mide kanseri hastaları gelmekte ve bu konuyla ilgili birçok çalışma yapılmaktadır.

Mide kanseri görüntülemesinde günümüzde Flor-18 ile işaretli florodeoksiglikoz ile Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (^{18}F -FDG PET/BT) tetkiki uzak metastaz taraması için sıklıkla kullanılmaktadır. Bu tetkik ile aynı zamanda tümöre ve metastazlarına ait metabolik parametreler elde edilmektedir.

Bizim bu çalışmadaki amacımız Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde 2016-2020 yılları arasında Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda ^{18}F -FDG PET/BT tetkiki yapılmış olan ve patolojik olarak mide kanseri tanısı konmuş hastalarda ^{18}F -FDG PET/BT tetkikinde elde edilen veriler ile HER-2 ekspresyonu arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Midenin Embriyolojisi

Mide gelişimin 4. haftasında primitif torasik bölgede respiratuvar divertikül ile yakın komşulukta, ön bağırsağın fuziform bir dilatasyonu olarak görülür. Özefageal

bölgenin büyüterek uzatılması, midenin diyafram altında abdominal bölgeye doğru pozisyonunu alabilmesi için şarttır. Eğer bu gerçekleşmezse midenin torasik kavitede kalması sonucunda diyafragmatik herniasyon görülür ve bunun sonucunda akciğerlere bası uygulanır. Gelişimin ilerleyen haftalarında ön bağırsağın özefageal bölgesinin uzamasının ardından mide duvarının farklı bölgelerinin farklı büyüme hızları göstermesi sebebiyle midenin görünümü ve pozisyonu büyük ölçüde değişim gösterir. Mide longitudinal ve anteroposterior aks boyunca rotasyona uğrayarak pozisyonel değişiklikler geçirir. Mide longitudinal aksı boyunca saat yönünde 90 derece dönerek sol kesimini anterior yüze ve sağ kesimini posterior yüze bakacak hale getirir. Bu nedenle ilk zamanlarda midenin sol kesimini inerve eden sol vagus siniri midenin anterior duvarını inerve eder hale gelirken sağ vagus siniri de posterior duvarı inerve eder hale gelir. Bu rotasyon sırasında orijinal posterior duvar anterior duvardan daha hızlı gelişerek büyük ve küçük kurvaturlar oluşturulur. İlk durumda midenin sefalik ve kaudal kısımları orta hatta yerleşim gösterirken, gelişimin ilerleyen aşamalarında midenin anteroposterior aksı çevresinde rotasyona uğraması sonucunda kaudal / pilorik kısım sağa ve superiora doğru yer değiştirirken sefalik / kardial kısım sola ve kısmen inferiora doğru final pozisyonlarına doğru yer değiştirir (6).

2.2 Mide Anatomisi

2.2.1 Midenin Bölümleri

Mide özefagus ile duodenum birinci kısmı arasında bulunur. Mide hareketli bir organ olup, tek hareketsiz noktası gastroözefageal bileşkedir (7). Mide yutulmuş yiyecekleri duodenuma geçişi ve sindirimi için kimyasal ve mekanik olarak hazırlayan ve biriktiren özelleşmiş bir organdır. Mide yiyecekler için bir rezervuar ve karıştırıcı görevi yapar ve ana fonksiyonu enzimatik sindirimdir. Gastrik sıvı yutulmuş yiyecekleri yavaş yavaş kimus adı verilen ve duodenuma oldukça hızlı şekilde geçiş yapan yarı sıvı bir karışıma dönüştürür. Mide boşken büyük çaplı bir kalın bağırsak ansından hafifçe daha büyük boyuttadır. Bununla birlikte önemli miktarda genişleyebilir ve 2-3 litre yiyeceği içinde bulundurabilir.

Mide anatomik olarak kardiya, fundus, korpus ve pilor adı verilen dört bölümden oluşur (Şekil 2.1).

Kardiya: Özefagokardiyak açıklığı çevreleyen midenin giriş kısmına denir.

Fundus: Midenin sol diyafram kubbesi ile ilişkili dilate üst kesimine denir ve inferiorda kardiyal açıklıktan geçen horizontal plan ile sınırlandırılmıştır.

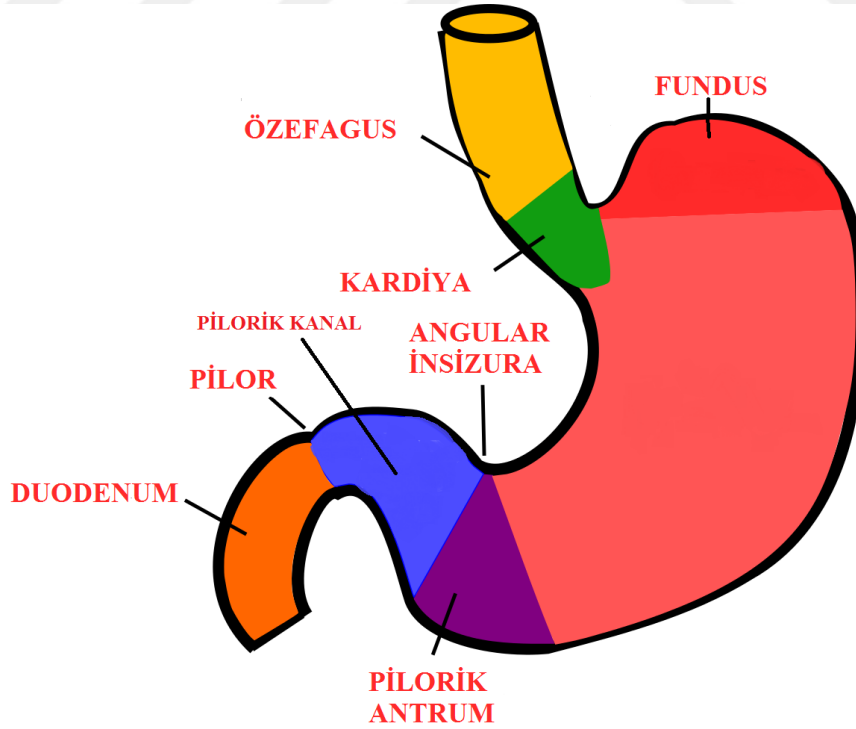
Korpus: Midenin fundus ile pilorik antrum arasında kalan ana bölümüne denir.

Pilor: Midenin huni şeklindeki çıkış bölümüne denir. Daha geniş olan kısmına pilorik antrum denir ve pilorik kanal ile devam eder. Pilorik parça mide distalindeki belirgin olarak kalınlaşmış sfinkterik alana denir ve mide içeriğinin duodenuma çıkışını kontrol eden dairesel düz kas tabakalarından oluşur.

Mide büyük kurvatur ve küçük kurvatur adı verilen iki adet kavise sahiptir.

Küçük kurvatur: Midenin daha kısa olan sağ konkav kenarını oluşturur.

Büyük kurvatur: Midenin daha uzun olan sol konveks kenarını oluşturur.



Şekil 2.1. Midenin anatomik kısımları (8)

Büyük ve küçük kurvatur arasında uzunluk farkı bulunması sebebiyle çoğu insanda mide “J” harfine benzer. Midenin küçük kurvaturunun en alt kısmına “angular incisura” adı verilir ve midede korpus-pilor bilekesinde orta hattın hemen sol kesiminde bulunur. Mide kardiyal açıklık posterior kesimde küçük bir alan ve kan damarlarının kurvaturalarda seyrettiği alanlar dışında viseral periton ile kaplıdır. İki katlı omentum minus mide çevresinde uzanır ve büyük kurvaturu omentum majus olarak terk eder. Mide anteriorda diyafram, karaciğer sol lobu ve ön karın duvarı ile komşuluk yaparken posteriorda omental bursa ve pankreas ile komşuluk yapar. Transvers kolon mide ile inferior ve lateral kesimde büyük kurvatur boyunca sol kolik fleksuraya dek komşuluk yapar.

2.2.2 Midenin Arterleri

Midenin zengin arteriyel beslenmesi çölyak trunkustan ve onun dalları olan A. gastrica sinistra, A. gastrica dextra, A. gastromentalis (epiploica) dextra, A. gastromentalis (epiploica) sinistra, Aa. gastricae breves ve A. gastrica posterior’dan kaynaklanır. Kanlanmanın çoğu küçük kurvatur ve büyük kurvatur çevresindeki arteriyel anastomozlar sayesinde gerçekleşir. Fundus ve korpus üst kesiminin kanlanması posterior ve kısa gastrik arterlerden olur.

2.2.3 Midenin Venleri

Mide venleri arterlere paralel olarak seyreder. Midenin venöz damarları V. gastrica sinistra, V. gastrica dextra, V. gastromentalis (epiploica) sinistra, V. gastromentalis (epiploica) dextra, V. gastricae breves ve V. prepylorica’dır. Sağ ve sol gastrik ven portal vene drene olurken, kısa gastrik ven ve sol gastromental ven splenik vene drene olur. Sağ gastromental ven süperior mezenterik vene drene olur. Prepylorik ven ise pilor boyunca ilerleyerek sağ gastrik vene dökülür.

2.2.4 Midenin Lenfatikleri

Midenin lenfatik damarları büyük ve küçük kurvatur boyunca arterlere eşlik eder. Bu lenfatik damarlar kurvaturaların anterior ve posterior yüzlerinden taşıdıkları lenfatik sıvıyı gastrik ve gastromental lenf nodlarına taşırlar. Bu lenf nodlarından çıkan efferent lenfatik damarlar büyük arterlere eşlik ederek çölyak lenf nodlarına drene

olur. Midenin üst 2/3'lük kısmından sağ ve sol gastrik lenfatik damarlarla gastrik lenf nodlarına drene olur. Fundus ve korpusun üst kısmı aynı zamanda kısa gastrik arter ve sol gastroomenta damarlar boyunca pankreatikoplenik lenf nodlarına drene olur. Midenin alt 1/3'lük bölümünün sağ 2/3' lük kısmının lenfatik akımı sağ gastroomenta damarlar boyunca pilorik lenf nodlarına drene olur. Büyük kurvaturanın 1/3 sol kesiminin lenfatik akımı pankreatikoduodenal lenf nodlarına olur (Şekil 2.2).

Mide lenfatik istasyonları 1'den 20'ye kadar ve 110, 111, 112 olarak sınıflandırılır.

1 numaralı istasyon (Sağ parakardiyal lenf nodları) : Kardiyanın sağ kesiminde sol gastrik arterin ilk dalı boyunca uzanan lenf nodu istasyonudur.

2 numaralı istasyon (Sol parakardiyal lenf nodları): Kardiyanın sol kesiminde sol inferior frenik damarların kardiyoözefageal dalları boyunca uzanan lenf nodu istasyonudur.

3 numaralı istasyon (Küçük kurvatur lenf nodları): Sol gastrik arterin inen dalı ve sağ gastrik arterin mideye ilk dalının distal kesimi boyunca uzanan küçük kurvatur lenf nodu istasyonudur.

4sa numaralı istasyon (Büyük kurvatur lenf nodları): Büyük kurvaturda Von Ghoete noktasının sol kesiminde kısa gastrik arterler boyunca uzanım gösteren perigastrik alan lenf nodu istasyonudur.

4sb numaralı istasyon (Büyük kurvatur lenf nodları): Büyük kurvaturda Von Ghoete noktasının sol kesiminde gastroepiploik arter boyunca uzanım gösteren perigastrik alan lenf nodu istasyonudur.

4d numaralı istasyon (Büyük kurvatur lenf nodları): Büyük kurvaturda Von Ghoete noktasının sağ kesiminde sağ gastroepiploik arter distal kesimi ve ikinci dalı boyunca uzanım gösteren lenf nodu istasyonudur.

5 numaralı istasyon (Suprapiloric lenf nodları): Sağ gastrik arter proksimal kesimi ve 1. dalı boyunca suprapiloric bölgede uzanan lenf nodu istasyonudur.

6 numaralı istasyon (İnfrapiloric lenf nodları): Sağ gastroepiploik ven ve anterior inferior pankreatikoduodenal ven birleşim noktasında hemen pilor aşağısında büyük kurvaturda yer alan lenf nodu istasyonudur.

7 numaralı istasyon (Sol gastrik arter lenf nodları): Sol gastrik arterin çölyak trunkustan köken aldığı noktadan küçük kurvaturdaki ilk çıkan dalına kadar olan alan boyunca uzanım gösteren lenf nodu istasyonudur.

8 numaralı istasyon (Kommon hepatik arter lenf nodları): Kommon hepatik arterin çölyak trunkustan köken aldığı noktadan gastroduodenal arterin dallanma noktası boyunca uzanım gösteren lenf nodu istasyonudur. Bu lenf nodları anterior (8a) ve posterior kesimde yer alanlar (8p) olmak üzere ikiye ayrılır.

9 numaralı istasyon (Çölyak trunkus lenf nodları): Sol gastrik arter, kommon hepatik arter ve splenik arterin hemen köken aldığı nokta yakınında yer alan lenf nodu istasyonudur.

11 numaralı istasyon (Splenik arter lenf nodları): Splenik arter boyunca uzanım gösteren lenf nodu istasyonudur. Proksimal grup (11p) ve distal grup (11d) olmak üzere ikiye ayrılır.

10 numaralı istasyon (Splenik hilum lenf nodları): Pankreas kuyruk bitimi distalinde dalak hilusunda yer alan lenf nodu istasyonudur.

12 numaralı istasyon (Hepatoduodenal ligament lenf nodları): Bu istasyondaki lenf nodları hepatoduodenal ligament içerisinde lokalizedir ve üç ayrı gruba ayrılır. 12a numaralı istasyon sol hepatoduodenal ligament lenf nodları olarak adlandırılır ve arteria hepatica propria boyunca sağ ve sol hepatik kanalların birleşim noktasının ve üst pankreatik kenarın arasında kaudal 1/2'lik kısmında uzanım gösterir. 12b ve 12p numaralı istasyon posterior hepatoduodenal lenf nodları olarak adlandırılır. 12b numaralı istasyondaki lenf nodları sağ ve sol hepatik kanalların birleşim noktasının ve üst pankreatik kenarın arasında kaudal 1/2'lik kısmında safra kanalları boyunca uzanım gösterirken 12p numaralı istasyondaki lenf nodları sağ ve sol hepatik kanalların birleşim noktasının ve üst pankreatik kenarın arasında kaudal 1/2'lik kısmında portal ven posteriorunda yer alır.

13 numaralı istasyon (Retropankreatik lenf nodları): Ampulla vateri kranialinde pankreas başı posteriorunda posterior pankreatikoduodenal arterin superior ve inferior dalları boyunca uzanım gösteren lenf nodu istasyonudur. Sol lateral sınırını portal ven oluştururken üst sınırını posterior hepatoduodenal ligament lenf nodları oluşturur.

14 numaralı istasyon (Superior mezenterik ven ve arter lenf nodları): Superior mezenterik ven ve portal venin birleşim noktasından superior mezenterik arterin mezenterik köküne kadar olan alanda superior mezenterik arter boyunca uzanım gösterir. Lateral kenarını gastrokolik venin superior mezenterik ven ile birleştiği alan belirler. Alt kenarını orta kolik venin superior mezenterik ven ile birleştiği alan belirler. Üst kenarını superior mezenterik arterin aortadan köken aldığı nokta belirler.

15 numaralı istasyon (Orta kolik lenf nodları): Transvers mezokolon çevresinde orta kolik arter ve venin superior mezenterik damarlardaki orjin aldığı / birleştiği noktadan transvers kolonun mezokolik sınırına kadar olan bölgede orta kolik arter ve ven etrafında yerleşmiş lenf nodlarıdır.

16 numaralı istasyon (Aortik hiatus, orta ve kaudal paraaortik lenf nodları): Abdominal aorta ve inferior vena kava etrafında yerleşmiş olan bu lenf nodları dört bölüme ayrılır.

16a1: Diyafragmatik aortik hiatus çevresinde aorta ön yüzü üzerinde hiatusun alt sınırından çölyak arterin üst kenarına kadar olan kısımda yer alan lenf nodlarıdır.

16a2: Aorta ön yüzü üzerinde çölyak arterden sol renal venin alt kenarına kadar olan kısımda yer alan lenf nodlarıdır.

16b1: Aorta ve vena kava inferior ön yüzü üzerinde sol renal ven alt kenarından inferior mezenterik arter orjini üst kenarına kadar olan kısımda sağda inferior vena kava ile solda sol gonadal damarlarla sınırlandırılmış alanda yer alan lenf nodlarıdır.

16b2: Aorta ve vena kava inferior ön yüzü üzerinde inferior mezenterik arter orjini üst kenarı ile aortik bifurkasyon arasında yer alan lenf nodlarıdır.

17 ve 18 numaralı istasyon (Peripankreatik lenf nodları): Pankreatikoduodenalis superior anterior damarlar boyunca pankreas başı anterior yüzde pankreas kılıfı arkasında yer alan lenf nodları 17 numaralı istasyonu oluştururken pankreas korpusu alt kenarı boyunca yer alan lenf nodları ise 18 numaralı istasyonu oluşturur.

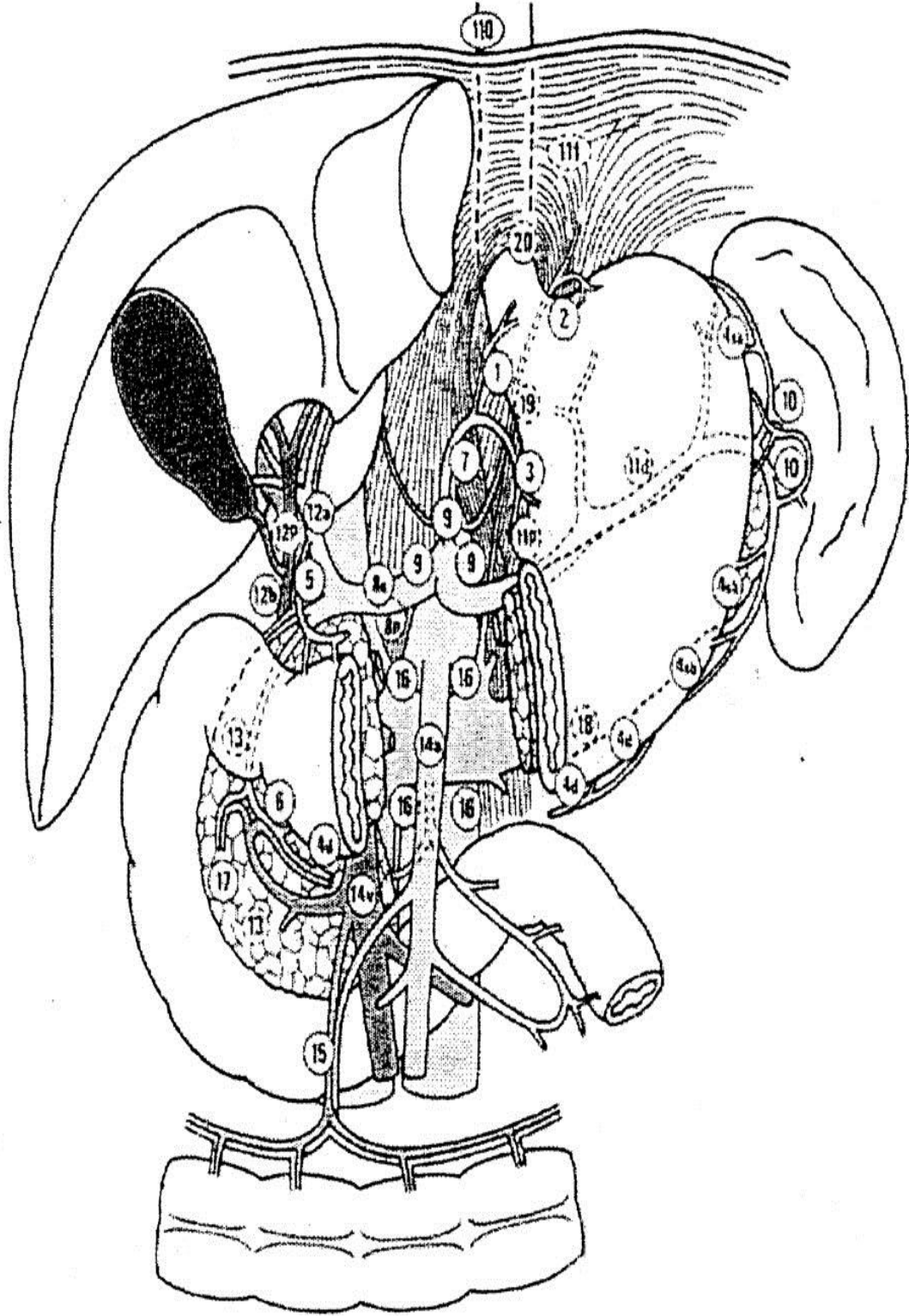
19 numaralı istasyon (İnfradiyafragmatik lenf nodları): İnfradiyafragmatik alanda subfrenik damarlar boyunca uzanım gösteren lenf nodlarıdır.

20 numaralı istasyon (Paraözefageal lenf nodları): Diyafragmatik özefageal hiatusta paraözefageal alanda yer alan lenf nodlarıdır.

110, 111, 112 numaralı istasyon (Alt torasik lenf nodları): Alt torasik alanda paraözefageal yerleşimli lenf nodları 110 numaralı istasyonu oluştururken, supradiyafragmatik alanda yer alan lenf nodları 111 numaralı istasyonu oluşturur. Posterior mediastinal alanda yer alan lenf nodları ise 112 numaralı istasyonu oluşturur (9).

2.2.5 Midenin Sinirleri

Midenin parasempatik inervasyonu anterior ve posterior trunkus vagalis'ler ve onların dalları aracılığıyla olur. Trunkus vagalis anterior sol vagus sinirinden köken aldıktan sonra özefagus ön yüzü komşuluğunda abdomene giriş yapar ve küçük kurvatur boyunca ilerleyerek hepatic ve duodenal dallarını verir. Mideyi hepatoduodenal ligament içerisinde terkeder. Trunkus vagalis posterior sağ vagus sinirinden köken aldıktan sonra özefagus arka yüzü komşuluğunda abdomene giriş yapar ve küçük kurvaturdan geçerek mide ön ve arka yüzüne dallar verir. Çölyak alanda dallar verdikten sonra çölyak pleksusa katılarak küçük kurvatur boyunca ilerler ve posterior gastrik dallar verir. Midenin sempatik inervasyonu medulla spinalisin T6-T9 segmentlerinden kaynaklanan nervus splanchnicus major aracılığıyla olur ve gastrik ve gastrointestinal arterler boyunca dağılım göstererek pleksuslar oluşturur. Midenin ağrı duyusunu taşıyan lifler sempatiklerle birlikte taşınır. Bu nedenle mide ağrısı epigastriumda T6-9 dermatom sahalarında hissedilir (10).



Şekil 2.2. Midenin lenfatik istasyonları (11)

2.3 Midenin Histolojisi

Mide sindirim sisteminin karbonhidrat sindirimini başlatan, yutulmuş yiyeceklere asidik sıvı ekleyerek kimus adı verilen visköz materyale dönüştüren, trigliserid sindirimini başlatan ve proteinlerin ilk sindirimini başlatan mekanik ve enzimatik sindirimin gerçekleştiği genişlemiş musküler kısımdır. Mide kardiya, fundus, korpus ve pilor olarak dört bölüme ayrılır. Kardiya ve pilor bölümleri primer olarak mukus üretimi yapar ve histolojik olarak birbirine benzer. Korpus ve fundus bölümleri ise gastrik asit ve enzim salgısı yapar ve histolojik olarak birbirine benzer. Mide boşken “rugae” adı verilen büyük, longitudinal olarak yerleşmiş mukozal ve submukozal katlantılar içerirken mide yiyecekler ile dolduğunda bu katlantılar düzleşir.

Özefagogastrik bileşkeden itibaren mide mukozal yüzeyi lamina propriaya derin şekilde invajinasyon gösteren basit kolumnar epitel ile döşelidir. Bu invajinasyonlar her biri mide lümenine açılan milyonlarca “gastrik pits” adı verilen çukurcuk yapıları meydana getirir. Mide lümenini çevreleyen yüzey mukus hücreleri ve gastrik çukurcuklar mide mukozasını lümen içerisindeki yiyeceklerin ve mide asidinin abrazyon ve korozyon etkisinden korumak için bikarbonat iyonundan zengin, yapışkan ve yüksek düzeyde visköz bir mukus tabakası salgırlar.

Gastrik çukurcuklar, lamina propria'nın tam kalınlığı boyunca uzanan uzun, dallı, tübüler bezlere öncülük eder. Gastrik bezleri, çukurcukları ve mide lümenini kaplayan epitel hücreleri için kök hücreler, her bir mide çukuru ve mide bezleri arasındaki isthmus adı verilen dar bir segmentte bulunur. Pluripotent kök hücreler asimetrik olarak bölünerek diğer tüm epitel hücreleri için progenitör hücreler üretir. Bunlardan bazıları, yenilenme süresi 4-7 gün olan yüzey mukoza hücrelerinin yerini almak için yukarı doğru hareket eder. Diğer progenitör hücreler daha derine göç eder ve yüzey mukoza hücrelerinden çok daha yavaş yenilenme süresine sahip salgı bezi hücrelerine farklılaşır. Gastrik çukurları ve bezleri çevreleyen ve destekleyen vaskülarize lamina propria düz kas lifleri, lenfoid hücreler, kılcal damarlar ve lenfatikler içerir. Mukozayı altta yatan submukozdan ayıran düz kas tabakasına muscularis mukoza adı verilir. Fundus ve korpusta gastrik bezlerin kendileri her bir mide çukurunun isthmus veya boynunda dallanma oluşturarak mukozanın çoğunu doldurur. Mide bezlerinin salgı epitel hücreleri düzensiz dağılım göstermekte olup,

midenin işlevlerinin anahtarı olan ürünleri salgırlar. Bu hücreler mukoza boyun hücreleri, parietal hücreler, şef hücreler ve enteroendokrin hücreler olmak üzere dört ana tiptir ve her birinin önemli özellikleri şu şekilde özetlenebilir;

Mukoza boyun hücreleri esas olarak kümelenmiş olarak bulunur, ancak mide bezlerinin boyunlarındaki diğer hücreler arasında tek başına da bulunabilir ve birçok progenitör ve olgunlaşmamış yüzey mukoza hücresi içerir. Gastrik çukurları kaplayan yüzey mukoza hücrelerinden daha az kolumnar olan mukoza boyun hücreleri genellikle komşu hücreler tarafından şekil bozukluğuna uğratılır ancak yuvarlak çekirdeklere ve apikal salgı granüllerine sahiptir. Bu hücrelerin mukus salgıları yüzey epitelyal mukoza hücrelerinden daha az alkali yapıya sahiptir.

Parietal (oksintik) hücreler hidroklorik asit (HCl) üretir ve mukoza boyun hücreleri arasında ve bezin daha derin kısımlarında bulunur. Her biri bir (bazen iki) merkezi yuvarlak çekirdeğe sahip, genellikle yuvarlak veya piramidal görünen büyük hücrelerdir. Sitoplazma, yüksek mitokondri yoğunluğu nedeniyle eozinofiliktir. Aktif bir parietal hücrenin çarpıcı bir ultrastrüktürel özelliği, binlerce mikrovillus tarafından üretilen geniş bir yüzey alanına sahip bir hücre içi kanalikül oluşturmak için apikal plazma zarının derin, dairesel bir şekilde invajinasyonudur. Karbonik anhidraz enzimi sitoplazmik su ve CO₂'nin HCO₃⁻ ve H⁺'ya dönüşümünü katalize eder. HCO₃⁻ hücrenin bazal tarafından taşınır ve H⁺ apikal yüzeyden hücre dışına Cl⁻ ile birlikte pompalanır. Lümeninde H⁺ ve Cl⁻ iyonları HCl oluşturmak için birleşir. Mide sekresyonu yüksek düzeyde asidik hale gelirken lamina propriadan salınan bikarbonat iyonları neticesinde mukozanın kendisi kısmen daha nötr pH'larda kalabilmektedir. Bol miktarda mitokondri esas olarak hücrelerin iyon pompalarını çalıştırmak için kullanılan enerjiyi üretir. Parietal hücreler ayrıca B12 vitamini emilimi için gerekli olan intrinsik faktör adı verilen bir glikoprotein salgırlar.

Şef (Zimojenik) hücreler gastrik glandların alt kesimlerinde daha baskın olarak bulunur ve aktif protein sekrete eden hücrelerin tüm özelliklerini barındırır. Ultrastrüktürel olarak şef hücreleri sık düz endoplazmik retikulum ve çok sayıda apikal sekretuar granül içerir. Bu granüller inaktif bir enzim olan pepsinojen içerir. Pepsinojen mide asidik içeriğinde pepsine dönüşür. Pepsin enzimi maksimal

aktivitesini pH 1.8 ile 3.5 arasında iken gösteren geniş spesifitede endoproteinazlardır ve mideye alınmış proteinlerin hidrolizini başlatırlar.

Enteroendokrin hücreler parakrin ve endokrin fonksiyonları bulunan gastrik mukoza içerisinde dağınık olarak bulunan epitel hücreleridir. Fundusta bulunan enteroendokrin hücreler serotonin salgılayarak pilorda bulunan enteroendokrin G hücreleri gastrin üretirler.

Mide submukozası geniş kan ve lenfatik damarlar, birçok lenfoid doku, makrofaj ve mast hücresi içeren bağ dokusundan oluşur. Müsküler tabaka dış longitudinal, orta sirküler ve iç oblik tabaka olmak üzere üç tabakadan oluşur. Müsküler tabakanın ritmik kasılmaları ile alınmış yemek ve kimus mukus, hidroklorik asit ve sindirim enzimleri ile karıştırılır. Pilor kısmında orta sirküler kas tabakası pilorik sfinkteri oluşturmak üzere kalınlaşmıştır. Mide ince bir seroza tabakası ile kaplıdır (12).

2.4 Mide Kanseri

2.4.1 Mide Kanseri Epidemiyolojisi

GLOBOCAN 2018 yılı verilerine göre toplam yeni mide kanseri vakası sayısı 1.033.701 olup, tüm yeni görülen kanser vakalarının % 5.7'sini oluşturmaktadır. 2018 yılı içerisinde gerçekleşen kanser nedenli ölümlerinin % 8.2'sini 782.685 vaka ile mide kanseri nedenli ölümler oluşturmaktadır (1). Türkiye'de ise 2014 yılı verilerine göre mide kanseri yaşa göre standardize edilmiş hızı erkeklerde 14.3 / 100.000 kişi, kadınlarda ise 6.5 / 100.000 kişi olarak gerçekleşmiştir (13).

Mide kanseri insidansı coğrafi olarak değişiklik gösterebilmektedir. Japonya, Şili, Kosta Rika ve Doğu Avrupa'da insidans Kuzey Avrupa, Afrika ve Güney Asya'ya göre 20 kat yüksektir. Japonya gibi yüksek insidansın olduğu ülkelerdeki toplum endoskopik tarama programları başarılı olmuş ve yeni tespit edilen mide kanserlerinin % 35'ini mukoza ve submukozada sınırlı olan erken mide kanserleri oluşturmuştur. Bununla birlikte insidansın düşük olduğu Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa toplumlarında toplum tarama programları maliyet etkin olmamaktadır ve yalnızca hastaların % 20'sinden azı erken evrede tanı alabilmektedir. Metastazlar sıklıkla tanı anında saptanmaktadır. Metastaz alanları içerisinde karaciğer,

supraklaviküler lenf nodu, periumbilikal lenf nodu, sol aksiller lenf nodu, over ve Douglas çıkmazı yer almaktadır.

2.4.2 Mide Kanseri Etiyolojisi

Mide kanseri düşük sosyoekonomik düzeydeki gruplarda, multifokal mukozal atrofi ve intestinal metaplaziye sahip bireylerde daha sık görülmektedir. Gastrik displazi ve gastrik adenomlar gastrik adenokarsinom ile ilişkili olduğu tanımlanmış öncü lezyonlardır. Peptik ülser hastalığı mide kanseri riskini arttırmaz ancak peptik ülser hastalığı nedeni ile parsiyel gastrektomi uygulanmış hastalarda rezidüel mide dokusunda muhtemel hipoklorhidri, safra reflüsü ve kronik gastrit nedeniyle mide kanseri riski hafifçe artmıştır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, mide kanseri oranları yirminci yüzyılda % 85'ten daha fazla düşmüştür. Mide adenokarsinomu 1930'da Amerika Birleşik Devletleri'nde kanser ölümünün en yaygın nedeniydi ve dünya çapında kanser ölümlerinin önde gelen nedeni olmaya uzun bir süre devam etmişti. Fakat günümüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde kanser ölümlerinin % 2.5' inden daha azına mide kanseri neden olmaktadır. Benzer düşüşlerin Batı ülkelerinde de belirlenmesi çevresel ve diyetel faktörlerin mide kanseri gelişimine katkıda bulduklarını düşündürmektedir. Bu sonuca uygun olarak, yüksek riskli bölgelerden düşük riskli bölgelere gelen göçmenlerin çalışmaları, ikinci nesil göçmenlerdeki mide kanseri oranlarının yeni ikamet ettikleri ülkeye benzer olduğunu göstermiştir.

Mide kanseri oranlarındaki düşüşlerin nedeni ile ilgili olarak *Helicobacter Pylori* prevalansının azalmasının en yakın bağlantılı neden olduğu düşünülmektedir. Bir diğer olası katkı nedenin gıdaların korunması için tuz ve tütsüleme kullanımının azalması ve gıda soğutmasının yaygın olarak kullanılabilir olması nedeniyle N-nitroso bileşikleri ve benzo [a] piren gibi diyet ile alınabilen karsinojenlerin tüketiminin azalmasıdır.

Genel gastrik adenokarsinom insidansı düşmekle birlikte, gastrik kardiya kanseri artmaktadır. Bu muhtemelen Barrett özofagusu ile ilişkilidir ve kronik gastroözefageal reflü hastalığı ve obezite insidansının arttığını yansıtabilir. Bu varsayılan ortak patogenez ile uyumlu olarak, distal özofagus adenokarsinomları ve

gastrik kardiya adenokarsinomları morfoloji, klinik davranış ve terapötik yanıtta benzer özellikler göstermektedir (14).

Mide kanseri gelişimine neden olabileceğine dair yeteri kanıt bulunan etkenler *H. pylori* enfeksiyonu, kauçuk imalat sanayisi, sigara içiciliği ve X ışını ve gama radyasyonudur (15).

Mide kanserlerinin çoğu kalıtsal olmasa da, ailesel mide kanserinde tanımlanan mutasyonlar, sporadik vakalarda karsinogenez mekanizmalarına ilişkin önemli bilgiler sağlamıştır. Mide kanserlerinin % 90'ı sporadik olarak gelişirken, % 10'u familiyal / herediter faktörlerin etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Ailesel gastrik kanser, hücre adezyon proteini olan E-kaderin'i kodlayan tümör baskılayıcı gen *CDH1*'deki germ-line fonksiyon kaybı mutasyonları ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. *CDH1*'deki fonksiyon kaybı mutasyonları, sporadik diffüz tip gastrik tümörlerin yaklaşık % 50'sinde bulunurken, geri kalanında E-kaderin ekspresyonu, genellikle hiper metilasyon ve *CDH1* promotörünün susturulmasıyla önemli ölçüde azalır. Bu nedenle, E-cadherin kaybı diffüz tip gastrik kanser gelişiminde en önemli adımdır. *CDH1* mutasyonları, diffüz tip mide kanseri gibi, tek hücre olarak infiltrasyon eğilimi gösteren sporadik ve familiyal lobüler meme karsinomu hastalarında sık olarak görülür ve *BRCA2* mutasyonları olan bireylerin diffüz tip mide kanseri gelişme riski mevcuttur. *TP53* mutasyonları hem diffüz hem de intestinal tipteki sporadik mide kanseri hastalarında bulunabilir.

Diffüz tip mide kanserlerinin aksine, sporadik intestinal tip mide kanserleri, Wnt yolu aracılığıyla artan sinyal yolları ile sonuçlanan mutasyonlarla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bunlar, adenomatöz polipozis koli (*APC*) tümör baskılayıcı geninde fonksiyon kaybı mutasyonlarını ve β -katenin kodlayan gende fonksiyon kazancı mutasyonlarını içerir. Beklendiği gibi, germ line *APC* mutasyonları taşıyan familiyal adenomatöz polipozis (FAP) hastalarında intestinal tip mide kanseri riski artar. Bu özellikle düşük mide kanseri insidansı olan bölgelerde yaşayan FAP'li bireylerle karşılaştırıldığında Japonya ve diğer yüksek riskli bölgelerde geçerlidir. Bu nedenle, hem konakçı genetik yapısı hem de çevresel faktörler riski etkiler. IL-1 β , TNF, IL-10, IL-8 ve Toll benzeri reseptör 4'ü (TLR4) kodlayanlar dahil olmak üzere proenflamatuar ve bağışıklık yanıt genlerinin genetik varyantları *H. pylori*

enfeksiyonu eşlik ettiğinde yüksek mide kanseri riski ile ilişkilidir. Bu nedenle, kronik inflamasyonun gastrik neoplaziye katkı sağlayabileceği açıktır. Ayrıca transforming growth factor beta (TGF- β) sinyal yolağı, apoptozis regülasyonu (BAX), ve hücre siklus düzenleyicisi (*CDKN2A*) genlerinde mutasyon da mide kanserine neden olur (14).

2.4.3 Mide Kanseri Histolojik Tipleri

Mide kanserleri adenokarsinom, yassı hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom, andiferansiye karsinom, gastroblastom ve gastrik nöroendokrin neoplaziler olarak sınıflandırılır. Mide adenokarsinomları tubuler adenokarsinom, parietal hücreli karsinom, papiller adenokarsinom, mukoepidermoid karsinom, müsinöz adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, zayıf koheziv karsinom, lenfoid stroma içeren medüller karsinom, hepatoid adenokarsinom ve paneth hücreli karsinom olmak üzere alt tiplere ayrılır (15).

2.4.4 Mide Kanseri Makroskopik Tipleri

Lauren sınıflamasına göre mide kanserinin intestinal ve diffüz tip olmak üzere iki morfojik tipi izlenir (16). İntestinal tip mide kanseri ekspansif büyüme özelliği göstermekte olup çoğunlukla bulky kitleler oluşturur. Diffüz tip mide kanseri mide duvarına diffüz bir biçimde infiltrasyon gösteren, duvarı kalınlaştıran ve tipik olarak taşlı yüzük hücrelerinden oluşan bir histolojik yapıdadır (14).

Erken mide karsinomları makroskopik olarak tip 0-I (protrude), 0-II (yüzeyel) ve 0-III (ekskave) olmak üzere üç ana tipe ayrılır (17).

İleri evre mide karsinomlarında makroskopik olarak Bormann sınıflamasına göre polipoid (Tip1), ülserovejetan (Tip 2), ülseroinfiltran (Tip 3) ve diffüz infiltratif (Tip 4) büyüme patternleri görülebilir (18).

2.4.5 Mide Kanseri Lokalizasyonu

Mide kanserinin lokalizasyonu coğrafik olarak değişkenlik göstermektedir. Mide kanseri insidansının yüksek olduğu Asya, Güney ve Orta Amerika ve Batı Avrupa'da olguların % 80'inde korpus, antrum ve pilor gibi distal yerleşim izlenirken, Kuzey

Avrupa’da ve Amerika Birleşik Devletleri’nde olguların % 50-60’ında kardiya ve/veya fundus yerleşimi izlenmektedir (15).

2.4.6 Mide Kanserinde Histolojik Derecelendirme

Mide kanserinde derecelendirme primer olarak tübüler ve papiller karsinomlarda yapılırken diğer mide kanseri alt tiplerinde yapılmaz. İyi diferansiye karsinomlar düzenli yapıda bez yapıları içerirken, kötü diferansiye karsinomlar düzensiz yapıda bezler, solid alanlar veya bağımsız hücreler içerir. İyi ve orta derecede diferansiye karsinomlar düşük dereceli olarak sınıflandırılırken kötü diferansiye karsinomlar yüksek dereceli olarak sınıflandırılır (15) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1.: Mide kanseri histolojik derecelendirmesi (19).

Grade	Tanım
Gx	Grade değerlendirilememiştir
G1	İyi diferansiye
G2	Orta diferansiye
G3	Kötü diferansiye, andiferansiye

2.4.7 Mide Kanserinde Evreleme

Mide kanseri tanısı konmuş olan hastalar, tedaviye rehberlik etmek ve sonuçları daha güvenilir bir şekilde tahmin etmek için tam bir evreleme değerlendirmesine tabi tutulmalıdır. Dikkatli evreleme klinisyenin en uygun tedaviyi seçmesini, gereksiz cerrahiye en aza indirmesini ve seçilen tedaviden faydalanma olasılığını en üst düzeye çıkarmasını sağlar.

Mide kanseri evrelemesi için iki ana sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Daha ayrıntılı Japon sınıflandırması, özellikle lenf nodu istasyonlarının daha detaylı anatomik konumuna dayanır. American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union for International Cancer Control (UICC) tarafından ortaklaşa geliştirilen diğer

ve daha yaygın olarak kullanılan evreleme sistemi, Batı yarım kürede en sık kullanılan sınıflandırmadır ve şimdi Asya ülkelerinde Japonya da dahil olmak üzere yaygın olarak kullanılmaktadır. AJCC/UICC'nin evreleme şeması tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) sınıflandırmalarına dayanır. AJCC / UICC TNM evreleme sınıflandırmasının en son revizyonu (sekizinci edisyon, 2017), bir neoadjuvan tedavi sonrası patolojik evreleme (yp evresi) dahil olmak üzere klinik ve patolojik evreleme için ayrı prognostik evre grupları içerir (20). Özefagogastrik bileşke ile ilişkili tümörlerden merkezi kardiyanın ilk 2 cm'sinde yer alanlar özefagus kanseri olarak sınıflandırılırken merkezi kardiyanın ilk 2 cm'lik kısmından daha distalde ise mide kanseri olarak sınıflandırılır. Midenin bölgesel lenf nodlarını perigastrik lenf nodları, sol gastrik, kommon hepatik, splenik ve çölyak arter lenf nodları ve hepatoduodenal lenf nodları oluşturur. Bu lenf nodları dışında olan lenf nodu tutulumları örneğin retropankreatik, mezenterik, paraaortik lenf nodları uzak metastaz olarak değerlendirilir (15). Mide kanseri klinik evrelemesi Tablo 2.2.'de, patolojik evrelemesi Tablo 2.3.'te, neoadjuvan tedavi sonrası evreleme ve sağkalım oranları ise Tablo 2.4.'te verilmiştir. Mide kanseri TNM evrelemesi ise şu şekilde yapılır:

Primer tümör (T)

TX: Primer tümör değerlendirilememiştir.

T0: Primer tümör kanıtı yok.

Tis: Karsinoma in situ: Lamina propriaya invazyon yapmamış intraepitelyal tümör.

T1: Tümör dokusu lamina propriayı, muskularis mukoza tabakasını veya submukoza tabakasını invaze etmiştir.

T1a: Tümör dokusu lamina propriayı veya muskularis mukoza tabakasını invaze etmiştir.

T1b: Tümör dokusu submukoza tabakasını invaze etmiştir.

T2: Tümör dokusu muskularis propria tabakasını invaze etmiştir.

T3: Tümör dokusu viseral periton veya komşu yapılara invazyon göstermeksizin subserozal bağ dokusuna penetrasyon göstermektedir.

T4: Tümör dokusu serozayı (viseral periton) veya komşu yapıları invaze etmektedir.*,**,***

T4a: Tümör dokusu serozayı (viseral periton) invaze etmektedir.

T4b: Tümör dokusu komşu yapıları invaze etmektedir.

* Midenin komşu yapıları dalak, transvers kolon, karaciğer, diyafram, pankreas, karın duvarı, adrenal bez, böbrek, ince bağırsak ve retroperitoneumdur.

** Duodenuma veya özefagusu intramural yayılım mideyi de içeren bu alanlardan herhangi birine en büyük invazyon derinliği olarak sınıflandırılır.

*** Viseral periton perforasyonu olmadan gastrokolik veya gastrohepatik ligamanlara veya büyük / küçük omentuma yayılım gösteren tümör T3 olarak sınıflandırılır.

Bölgesel lenf nodları (N):

NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememiştir.

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı izlenmemiştir.

N1: 1-2 bölgesel lenf nodunda metastaz mevcuttur.

N2: 3-6 bölgesel lenf nodunda metastaz mevcuttur.

N3: 7 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz mevcuttur.

N3a: 7-15 bölgesel lenf nodunda metastaz mevcuttur.

N3b: 16 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz mevcuttur.

Uzak metastaz (M):

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var.*

*Peritoneal ekilim tarzı yayılımlar, pozitif peritoneal sitoloji ve primer tümör uzantısı olmayan omental tümör metastaz kabul edilir.

Tablo 2.2.: Mide kanserinde klinik evreleme.

Klinik Evreleme / Prognostik Gruplar (cTNM)	
Evre 0	Tis N0 M0
Evre I	T1 N0 M0
	T2 N0 M0
Evre IIA	T1 N1/N2/N3 M0
	T2 N1/N2/N3 M0
Evre IIB	T3 N0 M0
	T4a N0 M0
Evre III	T3 N1/N2/N3 M0
	T4a N1/N2/N3 M0
Evre IVa	T4b Herhangi bir N M0
Evre IVb	Herhangi bir T Herhangi bir N M1

Patolojik Evreleme (pTNM)			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre II A	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre II B	T1	N3	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
Evre III A	T2	N3a	M0
	T3	N2, N1	M0
	T4a	N2	M0
	T4b	N0	M0
Evre III B	T1, T2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4b	N1, N2	M0
Evre III C	T3, T4a	N3b	M0
	T4b	N3a, N3b	M0
Evre IV	Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1		

Tablo 2.3.: Mide kanserinde patolojik evreleme.

Tablo 2.4.: Mide kanserinde neoadjuvan tedavi sonrası evreleme ve sağkalım oranları (ypTNM) (19).

Evre	ypT	ypN	M	3 yıllık sağkalım (%)	5 yıllık sağkalım (%)
I	T1	N0	M0	81.4	76.5
	T2	N0	M0		
	T1	N1	M0		
II	T3	N0	M0	54.8	46.3
	T2	N1	M0		
	T1	N2	M0		
	T4a	N0	M0		
	T3	N1	M0		
	T2	N2	M0		
	T1	N3	M0		
III	T4a	N1	M0	28.8	18.3
	T3	N2	M0		
	T2	N3	M0		
	T4b	N0	M0		
	T4b	N1	M0		
	T4a	N2	M0		
	T3	N3	M0		
	T4b	N2	M0		
	T4b	N3	M0		
	T4a	N3	M0		
IV	Herhangi T	Herhangi N	M1	10.2	5.7

2.4.8. Mide Kanseri Evrelemesinde ¹⁸F-FDG PET/BT'nin yeri

Mide kanseri evrelemesinde fizik muayene, bilgisayarlı tomografi, endosonografi, manyetik rezonans görüntüleme, Flor-18 ile işaretli florodeoksiglikoz Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (¹⁸F-FDG PET/BT), endoskopik inceleme ve cerrahi eksplorasyon kullanılabilir.

European Society of Medical Oncology (ESMO) ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzlarına göre evrelemede izlenmesi gereken algoritma şu şekilde özetlenebilir;

Mide kanseri tanısı alan tüm hastalarda metastatik durumun tespiti için toraks, abdomen, pelvis BT tetkikleri yapılmalıdır. BT yaygın metastatik hastalığı, karaciğer ve adneksiyal metastazları, asiti ve uzak lenf nodu yayılımını değerlendirmek için kullanılabilir. BT'de viseral metastaz tanımlanmış hastalar her ne kadar yanlış pozitiflik riski nedeniyle histolojik olarak doğrulanma ihtiyacı bulursa da gereksiz cerrahi girişimden kurtarılabilir. Modern BT teknikleri kullanılmasına rağmen 5 mm'nin altındaki peritoneal ve hematojen metastazlar sıklıkla BT'de atlanabilmektedir (21). BT'si normal olarak değerlendirilen hastaların % 20-30'unda evreleyici laparoskopide veya açık eksplorasyonda intraperitoneal hastalık tespit edilebilmektedir (22). BT'nin diğer bir limitasyonu ise primer tümör invazyon derinliğini ve lenf nodu yayılımını doğru olarak değerlendirememesidir. BT primer tümörün T evresini yalnızca % 50-70 olguda doğru olarak belirleyebilmektedir (23). Bununla birlikte invazyon derinliğinin yanlış olarak değerlendirilmesi sonucunda tümörün T evresi daha düşük veya daha yüksek olarak hesaplanabilmektedir. BT'de lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi lenf nodu boyutuna göre yapılmakta olup, BT bölgesel lenf nodu metastazlarının tespitinde 0.8 cm'nin altındaki lenf nodlarında kısıtlı duyarlılığa sahiptir (24). Ayrıca inflamatuvar lenfadenopatiler varlığında BT yanlış pozitif sonuçlar vermektedir. Evreleyici BT yapılmış mide kanseri hasta serilerinde bölgesel lenf nodu metastazı tespitinde sensitivitesi % 65-97 arasında spesifitesi ise % 49-90 arasında saptanmıştır (25). Her ne kadar abdomen BT tümörün T ve N evresi ve peritoneal metastaz varlığını göstermek için yeteri kadar güvenilir olmasa da klinisyeni daha ileri incelemelerin yapılması gerekliliği hususunda yol gösterici olabilir. Şüpheli viseral lezyonlar,

omental kitleler ve retroperitoneal lenf nodları biyopsi ile doğrulanmaya ihtiyaç duymaktadır. Asit varlığında parasentez yapılmalı ve elde edilen sıvı sitoloji ve standart biyokimyasal işlemler için ilgili bölümlere gönderilmelidir.

Mide kanseri tanısı almış ve görüntülemelerde metastaz açısından şüpheli olabilecek bir bulgu izlenmemiş hastalarda tümörün T ve N evresini değerlendirmek için endosonografi (EUS) yapılmalıdır. Primer mide kanseri hastalarında primer tümörün invazyon derinliğini değerlendirmek için en güvenilir cerrahi dışı yöntem endoskopik ultrasondur. Tümörün doğru T ve N evrelemesi tedavi seçimi açısından oldukça önemli bir yere sahiptir. Erken mide kanseri hastalarında submukozal invazyonun değerlendirilmesi endoskopik mukozal rezeksiyon seçeneğinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Muskularis propria invazyonu olan veya lenf nodu tutulumu açısından yüksek şüpheli olgularda neoadjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi önerilmektedir.

EUS genel olarak BT'ye göre T evresinden daha doğru bir bilgi sunmakla birlikte daha güncel BT tekniklerinin (üç boyutlu, çok dedektörlü BT gibi) ve manyetik rezonans görüntülemenin T evresinin belirlenmesinde tanısal doğruluk açısından benzer sonuçlar elde edebildiği yapılan bazı çalışmalarda belirtilmektedir (25, 26, 27).

Endoskopik ultrasonografide T1a'dan daha ileri bir lezyonu olan, evre 4 hastalık lehine histolojik olarak konfirme edilmiş bir lezyonu bulunmayan, medikal olarak uygun durumda hastalarda okkult peritoneal metastazları saptamak için tedavi öncesi evreleyici laparoskopi önerilmektedir.

NCCN kılavuzuna göre klinik olarak endike olduğu düşünülen diğer radyolojik görüntüleme yöntemleri ile metastaz gösterilememiş bütün hastalarda ¹⁸F-FDG PET/BT kullanılması önerilmektedir (28). Bununla birlikte ESMO kılavuzunda müsinöz ve diffüz tümörlerde yeteri kadar bilgi veremeyeceği düşünülerek bu histolojik alt tiplerde ¹⁸F-FDG PET/BT kullanılması önerilmemektedir (29). ¹⁸F-FDG PET/BT uzak metastaz tespitinde BT'den daha üstündür (30, 31, 32, 33). Yapılan bir prospektif çalışmada lokal ileri mide kanseri hastalarında ¹⁸F-FDG PET/BT hastaların % 10'unda diğer radyolojik görüntülemelerle tespit edilememiş metastatik

lezyonları tespit etmiştir (33). Lokorejyonel tutulum değerlendirmesinde de BT'de detekte edilmiş olan lenfadenopatilerin doğrulanmasında önemli bir yere sahiptir (34). Bununla birlikte cerrahi kararı verilmesinde bu durumun bir etkisi yoktur. ¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinün bazı limitasyonları bulunmaktadır. Bunlardan ilki ¹⁸F-FDG PET/BT peritoneal karsinomatozisi yalnızca yaklaşık % 50 olguda detekte edebilmektedir (35). Bu nedenle evreleyici laparoskopinin yerini almakta yetersiz kalmaktadır. Bunlardan ikincisi ¹⁸F-FDG PET/BT'nin yalnızca ¹⁸F-FDG afinitesi gösteren tümörlerde yardımcı olabilmesidir. Eğer tümör dokusu ¹⁸F-FDG avid değilse veya düşük metabolik aktivite gösteriyorsa çok büyük tümör dokusu bulunsa bile yanlış negatif bulgular elde edilebilmektedir. Çoğu diffüz tip mide kanserleri ¹⁸F-FDG afinitesi göstermemektedir (30).

2.4.9. Mide Kanseri Hastalarında Tedavi

Mide kanseri insidansı düşmesine rağmen günümüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde hala kanser ölümlerinin önemli bir nedenidir (36). Yüksek mortalitenin bir sebebi de hastalığın ilk tanı konulduğunda ileri evrede olma prevalansının yüksek olmasıdır. Batı toplumlarındaki hasta serilerinde komplet rezeksiyon yapılan evre I mide kanseri hastalarında 5 yıllık sağkalım % 70-75 oranındayken evre IIb ve daha ilerisindeki hastalarda 5 yıllık sağkalım % 35'lere düşmektedir.

Potansiyel olarak rezektabl olan kardiyaya dışı mide kanseri hastalarında meta-analizlere göre sadece cerrahi tedaviye göre cerrahiye adjuvant kemoradyoterapi, perioperatif kemoterapi ve adjuvant kemoterapi seçeneklerinden birisinin eklenmesinin sağkalım avantajı sağladığı bildirilmektedir (37, 38, 39).

T2N0 veya daha ileri potansiyel rezektabl kardiyaya dışı mide adenokarsinom hastalarında cerrahi tedavi ile birlikte kombine tedaviler önerilmektedir. Uzak metastaz ihtimali yüksek olarak bulunan bulky T3/T4 tümörü olan, perigastrik lenf nodları bulunan, linitis plastica görünümü olan hastalarda cerrahi tedavi öncesi neoadjuvan tedavi önerilmektedir. Küratif gastrik rezeksiyon yapılmış olan neoadjuvant tedavi yapılmamış hastalardan lenf nodu metastazı olanlara ve T3-4N0 hastalara adjuvant tedavi önerilmektedir. Adjuvant tedavi seçenekleri arasında

yalnızca kemoterapi veya kemoradyoterapi ve ardından kemoterapi seçenekleri bulunmaktadır. D2 lenf nodu diseksiyonu yapılamayan hastalarda kemoradyoterapi ve ardından kemoterapi seçeneği adjuvant tedavi olarak önerilmektedir. D2 lenf nodu diseksiyon yapılan hastalarda adjuvant tedavi olarak yalnızca kemoterapi verilebilir fakat özellikle lenf nodu metastazı bulunan olgularda kemoradyoterapi ve ardından kemoterapi seçeneği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Lokal ileri, başlangıçta rezektabl olmayan nonmetastatik mide kanseri hastalarının yönetimi için standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. İndüksiyon tedavisinin rolü bu hastalarda net değildir. Bu hastalarda ilk yaklaşım kemoterapi, kemoradyoterapi veya ikisinin kombinasyonu ile evreyi düşürmeyi sağlamak ve tedaviye yanıt veren hastalarda dikkatli bir yeniden evreleme sonrasında metastatik hastalığı bulunmayan olgularda cerrahi girişim yapmaktır.

2.4.10. Mide Kanseri Hastalarında Tedavide HER-2 Reseptör Antagonistlerinin Yeri

Metastatik mide kanseri hastalarda ise tedavi öncelikle kemoterapi ile yapılır. Bu amaçla kullanılan birinci basamak kemoterapi rejimleri ikili veya üçlü ilaçla gerçekleştirilebilir. Bu amaçla öncelikle önerilen rejimler “fluoropirimidin+oksiptatin” veya “fluoropirimidin+sisptatin”dir.

İleri evre mide adenokarsinom hastalarında HER-2 overeksprese eden hasta grubunda birinci basamak sitotoksik kemoterapiye trastuzumab tedavisinin eklenmesi sağkalımı arttırmıştır. Trastuzumab HER-2 reseptörünün hücre dışı bileşenine bağlanarak immün aracılı yanıt ile HER-2 reseptörünün internalizasyonuna ve downregülasyonuna neden olarak etki gösteren bir monoklonal antikordur. Ancak antrasiklin tedavisi ile birlikte trastuzumab kullanılması önerilmemektedir (29, 28).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul Onayı:

Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak yapılmıştır. Bu çalışma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2019-09/05 karar no'su ile onaylanmıştır. Çalışmada yer alan tüm hastalardan sözel ve yazılı onam formları alınmıştır.

3.2 Hasta seçimi:

Çalışmamıza 2016 ve 2020 yılları arasında mide kanseri tanısı konulmuş, evreleme amacıyla ^{18}F -FDG PET/BT tetkiki yapılmış ve patolojik olarak HER-2 incelemesi yapılmış hastalar dahil edilmiştir.

3.3 ^{18}F -FDG PET/BT ile Görüntüleme:

^{18}F -FDG PET/BT hedef dokunun metabolik aktivitesi ile ilgili bilgiler sunan, tomografik görüntüleme imkanı sağlayan noninvaziv bir tanısal tetkiktir. ^{18}F siklotronlarda flor atomundan üretilen ve pozitron ışıması yapan, 109.7 dakika gibi kısa bir yarı ömrü bulunan bir radyoizotoptur. ^{18}F birçok moleküler trasörün işaretlenmesine imkan sağlar ve intravenöz enjeksiyondan sonra birkaç saat süre içerisinde görüntülemeyi mümkün kılar. FDG bir glukoz analogudur ve canlı hücrelerde hücre zarında bulunan glukoz taşıyıcı proteinler (GLUT) aracılığıyla hücre içine alınır ve normal glikolitik yolağın ilk basamağına girer.

PET pozitron yayıcı radyoizotoplarla işaretli radyotrasörlerin 3 boyutlu yayılımını ölçmeye yarayan tomografik bir tekniktir. PET biyokimyasal ve fonksiyonel süreçlerin noninvaziv bir biçimde kantitatif ölçümüne olanak sağlamaktadır. Günümüzde en sık kullanılan radyotrasör ^{18}F ile işaretli FDG'dir.

Tümör hücrelerinin çoğu enerji kaynağı olarak büyük miktarlarda glukoz kullanır, glukoz taşıyıcılarını (GLUT) yüksek düzeyde eksprese ederler ve artmış heksokinaz aktivitesine sahiptirler. Glukoz taşıyıcıları glukozu ve florodeoksiglikozu hücre içine taşırlar ve hücre içerisinde heksokinaz enzimi aracılığıyla glukoz molekülleri fosforillenir. Bu aşamalardan hız kısıtlayıcı olanı heksokinaz enzimidir. Fosforile

edilmiş olan glikoz daha ileriki basamaklara metabolize edilirken fosforile edilmiş olan florodeoksiglukoz daha ileriki basamaklara geçemez ve hücrenin glukoz metabolizmasıyla orantılı olarak hücre içerisinde kalır. Florodeoksiglikozun bu özelliği normal ve anormal dokulardaki dağılımın gösterilebilmesi açısından bizlere yeteri kadar zaman sunar. Bunun bir istisnası karaciğer olup, bunun sebebi karaciğerde fosfataz aktivitesinin yüksek olması sebebiyle florodeoksiglikoz-6-fosfat molekülünün artmış defosforilasyonu ve hücreden atılımının hızlanmış olmasıdır. ¹⁸F-FDG PET'nin onkolojide tümör deteksiyonu, evreleme, yeniden evreleme ve tedaviye yanıt değerlendirme açısından sensitif bir görüntüleme modalitesi olduğu kanıtlanmıştır. ¹⁸F-FDG PET/BT aynı zamanda radyoterapi tedavi planlaması sırasında tümör sınırlarının ve volümünün belirlenmesi konusunda kritik kararların verilmesine yardımcı olmaktadır.

Bilgisayarlı tomografi (BT) tomografik görüntüler elde etmek için hasta etrafında dönen kombine edilmiş X ışını kaynağı ve detektör sistemleri kullanır. ¹⁸F-FDG PET/BT sisteminde kullanılan BT, attenüasyon düzeltilmesi ve yüksek uzaysal rezolüsyonda anatomik ve morfolojik yapıların görüntülenmesini sağlar. BT'den elde edilen anatomik ve morfolojik veriler ¹⁸F-FDG PET'te saptanan lezyonların lokalizasyonunun, karakterizasyonunun ve yayılımının değerlendirilmesinde önemli bilgiler sunmaktadır (40).

Tüm hastaların ¹⁸F-FDG PET/BT görüntülenmesi Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda General Electric Discovery PET/CT 600 (GE Medical Systems, LLC, 3000 N. GRANDVIEW BLVD., WAUKESHA, WI., U.S.A.) cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

Hastalara rutin çekim protokolleri uygulandı. Buna göre hastaların en az 4-6 saat aç kalmaları istendi ve çekim öncesi tüm hastaların kan glukoz ölçümleri yapıldı. Açlık kan glukozu 200 mg/dl'nin üzerinde olan hastaların tetkikleri kan şekeri regülasyonu önerilerek başka bir tarihte yapılmak üzere iptal edildi. Hastalara verilecek ¹⁸F-FDG dozu aşağıdaki formülasyon kullanılarak en az 370 MBq (10 mCi) dozda olacak şekilde intravenöz yoldan enjekte edildi.

Verilecek ¹⁸F-FDG Dozu= [14 x Hasta Ağırlığı (kg)] / Yatak süresi(dk)

Enjeksiyon sonrası tüm hastalar yaklaşık 45-60 dakika dinlenme odasında bekletildi. BT görüntüleme atenüasyon düzeltmesi ve anatomik korelasyon amaçlı olarak spiral 16 kesitli tarayıcı ile 120 kV, 172 mAs değerlerinde gerçekleştirildi. PET görüntüleme her yatak pozisyonunda yaklaşık 2 dk olmak üzere kranium dahil olmak üzere uyluk ortasına kadar olan vücut bölümünü kapsayacak şekilde 3 boyutlu olarak gerçekleştirildi. İteratif rekonstrüksiyon metodu kullanılarak aksiyel, koronal ve sagittal füzyon görüntüleri oluşturuldu.

Elde edilen PET görüntülerinden Maksimum Standardize Tutulum Değeri (SUVmax), Mean Standardize Tutulum Değeri (SUVmean), Metabolik Tümör Hacmi (MTV) ve Total Lezyon Glikolizis (TLG) değerleri hesaplandı.

Standardize tutulum değeri vücut ağırlığı / yüzey alanı ve enjekte edilen aktiviteye göre normalize edilmiş olan bir ölçüm değeridir. Referans olarak eğer doz tüm vücuda eşit olarak dağılmış olsaydı, bu değer her yerde ~ 1.0 olur idi. Bu nedenle standardize tutulum değeri göreceli bir tutulum ölçümüdür (41).

SUVmax değeri çizilen bir ilgi alanı içerisindeki en yüksek ¹⁸F-FDG tutulum aktivitesine sahip pikseli yansıtırken SUVmean değeri seçilen ilgi alanındaki ortalama ¹⁸F-FDG tutulumunu gösterir. Metabolik tümör hacmi ise artmış ¹⁸F-FDG tutulumu gösteren tümör dokusunun metabolik hacimleri toplamı olarak ifade edilir.

Standardize tutulum değeri aşağıdaki formül ile hesaplanır;

$$[\text{İlgi alanı aktivitesi(mCi/ml)} \times \text{Vücut ağırlığı(gram)}] \div \text{Enjekte edilen doz(mCi)}$$

Total lezyon glikolizis ise tüm tümörün metabolik aktivitesini yansıtır ve metabolik tümör hacmi ile SUVmean değeri çarpılarak hesaplanır.

3.4 Mide Kanseri Hastalarında HER-2 protoonkogeni:

HER-2 kromozom 17 üzerinde *ERBB2* tarafından kodlanan bir protoonkogendir. HER-2 ekstrasellüler sinyalleri alarak hücre içi sinyal yollarını başlatan 4 adet plazma membranına bağlı tirozin kinaz aktivitesine sahip reseptör içeren bir proteindir. HER-2 meme, gastrointesitinal sistem, böbrek ve kalp gibi bazı dokularda ekprese edilmektedir. HER-2 proteinin bu dokulardaki ana rolü hücre proliferasyonunu

desteklemek ve apoptozu engellemektir. Bu nedenle aşırı kontrolsüz hücre büyümesi ve tümörigenez süreçlerini kolaylaştırmaktadır. Meme kanseri hastalarında HER-2 aşırı ekspresyonu ve amplifikasyonu HER-2 negatif olgulara göre kötü prognoza sahipken mide kanseri hastalarında yapılan çalışmalarda bazı tutarsız bulgular elde edilmiştir. Bu nedenle mide kanseri ve HER-2 durumu arasındaki ilişki çelişkili durumdadır (5). Günümüzde, immünohistokimyasal (İHK) olarak HER-2 aşırı ekspresyonu ve in situ hibridizasyon tekniği ile gen amplifikasyonu varlığı tespit edilebilmektedir.

3.5 HER-2 immunohistokimyasal incelemesi:

Normal mide mukozasını ve neoplastik dokuyu içeren formalin ile fikse edilmiş, parafine gömülmüş preparatların kesitleri VENTANA otomatik immunohistokimyasal boyama cihazında anti-HER-2 (4B5) tavşan monoklonal antikoları kullanılarak HER-2 antijeni varlığı açısından semikantitatif tespiti yapılmıştır.

İmmünohistokimyasal analiz için hücreden zengin tümör alanları ve intestinal diferansiyasyon alanları içeren, nekroz ve kanamanın bulunmadığı preparatlar belirlenerek bu preparatlara ait parafin bloklar seçilmiştir. İmmünohistokimyasal boyamada ilk olarak seçilen uygun parafin bloklardan 3 mikron kalınlığında kesitler pozitif yüklü lam üzerine alındı. Deparafinizasyon işlemi için 30 dakika boyunca 65 derece sıcaklıkta etüvde bekletildi. Deparafinizasyon işlemi biten dokular ROCHE VENTANA BENCHMARK XT (Ventana Medical Systems, USA) cihazında İHK boyamaya alındı. Kullanıma hazır formda olan c-erbB-2 antikorida (PATHWAY anti-HER-2/*neu* clone 4B5, Rabbit Monoclonal Primary Antibody, Ventana Medical Systems, USA, 2017) 45 dakika inkübasyona alındı. Yaklaşık 5 saat süren boyama işleminin ardından preparatlar etüvde kurutuldu. Entellan ile kapatılarak değerlendirmeye hazır hale getirildi. Pozitif kontrol için daha önceden c-erbB-2 İHK sonucu 3+ olduğu bilinen meme kanseri tanısı almış doku örneği kullanıldı. İHK' sal olarak c-erbB-2 boyaması değerlendirilirken sadece membranöz boyanma anlamlı kabul edildi, sitoplazmik granüler ve nükleer boyanmalar ise değerlendirmeye alınmadı.

Tüm olgular skor 0, skor 1+, skor 2+ ve skor 3+ olarak dört gruba ayrıldı. İmmunohistokimyasal inceleme sonucunda 2+ (belirsiz) olarak rapor edilen olgularda in situ hibridizasyon tekniği ile HER-2 moleküler incelemesi yapılması önerilmektedir. İmmunohistokimyasal inceleme sonucunda 0, 1+, 3+ olarak rapor edilen olgularda ek olarak in situ hibridizasyon tekniği ile HER-2 moleküler incelemesi yapılması önerilmemektedir (28). İHK boyama skoru 0 ve 1+ olan olgular negatif kabul edilirken, 2+ ve 3+ olgular pozitif kabul edildi (Tablo 3.1).

Tablo 3.1.: HER-2 immunohistokimyasal incelemesi değerlendirme kriterleri (42).

	Cerrahi spesimende ekspresyon paterni	Biyopsi spesimeninde ekspresyon paterni	HER-2 overekspresyon değerlendirmesi
0	Reaktivite yok veya kanser hücrelerinin <% 10'unda membranöz reaktivite izlenmektedir.	Hiçbir kanser hücresinde reaktivite yok	Negatif
1+	Kanser hücrelerinin \geq % 10'unda zayıf veya zorlukla seçilebilen membranöz reaktivite, hücrelerin yalnızca membranı reaktivite göstermektedir.	Kanser hücrelerinin pozitiflik yüzdesinden bağımsız olarak 5 veya daha fazla kanser hücresi topluluğunda zayıf veya zorlukla seçilebilen membranöz reaktivite	Negatif
2+	Kanser hücrelerinin \geq % 10'unda hafif veya orta düzeyde komplet, bazolateral veya lateral membranöz reaktivite izlenmektedir.	Kanser hücrelerinin pozitiflik yüzdesinden bağımsız olarak 5 veya daha fazla kanser hücresi topluluğunda hafif veya orta düzeyde komplet, bazolateral veya lateral membranöz reaktivite izlenmektedir.	Pozitif/ Belirsiz
3+	Kanser hücrelerinin \geq % 10'unda güçlü komplet, bazolateral veya lateral membranöz reaktivite izlenmektedir.	Kanser hücrelerinin pozitiflik yüzdesinden bağımsız olarak 5 veya daha fazla kanser hücresi topluluğunda güçlü komplet, bazolateral veya lateral membranöz reaktivite izlenmektedir.	Pozitif

3.6 HER-2 Moleküler Analizi

HER-2 gen amplifikasyonunun varlığını tespit etmek için flöresan in situ hibridizasyon tekniği (FISH), kromojenik in situ hibridizasyon (CISH) veya gümüş in situ hibridizasyon (SISH) teknikleri kullanılabilir. İn situ hibridizasyon tekniğinde amplifikasyon değerlendirmesi yapılacak olan gene ait oluşturulmuş DNA probu işaretlenerek hedef dokuda hibridize edilir. FISH tekniğinde floresan mikroskopisi kullanılırken CISH tekniğinde ışık mikroskobu, SISH tekniğinde ise parlak alan mikroskopisi kullanılır. SISH tekniği ise tamamen otomatik bir sistemdir. SISH tekniğinde boyamalar CISH tekniğinde olduğu gibi kalıcıdır ve arşivlenme imkanına sahiptir. SISH tekniğinde gen kopya sayılarının kantitatif skorlaması yapılabilmektedir (43). SISH tekniğinde INFORM HER-2 DNA (Ventana) kullanılarak HER-2 probları 8 dakika, kromozom 17 probları 12 dakika test öncesi pepsine maruz bırakılarak ayrı ayrı 4 mikrometre kalınlığındaki preparatlarda analiz yapılmaktadır. SISH tekniğinde Benchmark XT boyayıcı (Ventana) kullanılmaktadır. Parlak alan mikroskopisinde en yüksek HER-2 sayımları içeren en az 20 nükleusta HER-2 ve kromozom 17 sinyalleri sayılmalıdır. HER-2 / Kromozom 17 oranları hesaplanmalıdır. HER-2 / Kromozom 17 oranı ≥ 2.2 ise in situ hibridizasyon pozitif olarak tanımlanır. 20 nükleustaki sayımlar 300'ü geçerse >300 olarak belirtilip HER-2 / Kromozom 17 oranı >6 kabul edilmelidir. Polizomi çekirdek başına ortalama ≥ 3 Kromozom 17 sinyali olarak tanımlanır (44).

c-erbB-2 SISH boyama yönteminde ilk olarak seçilen uygun parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler pozitif yüklü lam üzerine alındı. Deparafinizasyon işlemi için 3 saat 65 derece etüvde bekletildi. Deparafinizasyon işlemi biten dokular ROCHE VENTANA BENCHMARK XT (Ventana Medical Systems, USA) cihazında SISH boyamaya alındı. Kullanıma hazır formda olan inform HER-2 Dual İSH DNA probe cocktail (Ventana Medical Systems, USA, 2017) ile 1 saat inkübasyona alındı. Yaklaşık 13 saat süren boyama işleminin ardından preparatlar etüvde kurutuldu. Entellan ile kapatılarak değerlendirmeye hazır hale getirildi.

SISH Değerlendirmesinde SISH boyalı preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirildi. Önce boyanma kalitesi kontrol edilen preparatlarda tümör stroması, lenfositler ve tümör içermeyen mide mukozasındaki sinyaller gözden geçirildi. Bu

hücrelerde her hücrede ikişer kopya bulunması gereken c-erbB-2 geni ve kromozom 17 (CEN 17) sinyallerinin görülmesi ile reaksiyonun gerçekleştiği kabul edildi. Sinyal sayısı bir olan ve sinyal olmayan hücreler değerlendirilmeye alınmadı. Her olguda en az ayrı ayrı duran üst üste binmemiş 20 nükleus sayılarak değerlendirme yapıldı. Amplifiye tümörlerde üst üste izlenen gen sinyalleri, bir normal sinyal büyüklüğü dikkate alınarak sayıca hesaplanmaya çalışıldı. Birbirine dokunan ya da bir sinyal büyüklüğünden daha yakın olan sinyaller, 'ikiz sinyal' (mitotik hücrede ayrılmaya başlayan kromatin eşleri) olarak kabul edildi ve tek sinyal olarak sayıldı. Siyah sinyalleri değerlendirmede ayrı ayrı noktalar halinde ya da bu noktaların küçük kümeler halinde birleşmiş toplulukları pozitif sinyal yönünden anlamlı kabul edildi. Değerlendirmede c-erbB-2 genini temsil eden siyah sinyallerin kromozom 17' yi temsil eden kırmızı sinyallere oranının 2 ve üzeri olması durumunda c-erbB-2 gen amplifikasyonu pozitif kabul edildi. Bu oran 2' nin altında olması durumunda ise c-erbB-2 gen amplifikasyonu negatif kabul edildi.

Ancak ilk 20 hücre sayıldığında, oran 1.8-2.2 arasında ise sonuca karar vermeden önce ek 40 hücre daha sayılarak ortalama hesaplanmasına eklendi. Kromozom 17 polizomisi yanlış negatifliklere yol açabileceğinden bu durum ayrıca dikkate alındı. Sayılan hücrelerde nükleus başına kromozom 17 sinyali 3 ve daha üzeri ise bu durum kromozom 17 polizomisi olarak kabul edildi ve gen amplifikasyonu değerlendirilirken kromozom 17 polizomisinde önerilen yöntem uygulandı. Buna göre c-erbB-2 / kromozom 17 oranı negatifse ortalama c-erbB-2 gen 44 kopya sayısı değerlendirildi. c-erbB-2 gen kopya ortalama sayısı >6/hücre olan olgular c-erbB-2 gen amplifikasyonu pozitif kabul edildi (45).

3.7 İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS 23.0 programı (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago) ile değerlendirilmiştir. Verilerin normalliğine Kolmogorov-Smirnov testi ile bakılmıştır. Veriler parametrik şartları sağlıyorsa bağımsız iki grup için independent sample t test, ikiden fazla grup için F testi (ANOVA) ile analiz edilmiştir. İkiden fazla grulu karşılaştırmalar için ANOVA kullanırken, hangi grubun diğerlerinden farklı olduğunu belirlemek için homojenlik varsayımını sağlayanlarda Tukey, homojenlik varsayımını sağlamayanlarda Tamhane's T2 testleri kullanılmıştır. Varsayımlardan herhangi biri veya hepsi sağlanmıyorsa, bağımsız iki

grup için Mann Whitney U, ikiden fazla bağımsız grup için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Sayımla elde edilmiş verilerin değerlendirilmesinde Ki kare testi kullanılmıştır. Yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

Örneklem hacmini hesaplamak için yapılan testlerde daha önceki çalışmalardan, A olayı ile ilgili standart sapma 6 ve yanılma payı 1,2 olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmada 0,05 anlamlılık düzeyinde örneklem hacmi

$$\alpha = 0,05 , \sigma = 6 , Z_{0,05/2} = 1,96 , d = 1,2$$

$$n = \frac{\sigma^2 \cdot Z_{\alpha/2}^2}{d^2} = \frac{(6)^2 \cdot (1,96)^2}{(1,2)^2} \cong 96$$

olarak hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 85 erkek (% 73.9), 30 kadın (% 26.1) olmak üzere toplam 115 hasta yer almaktadır (Tablo 4.1)

Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması $66.7 \pm 10,52$ olup, en genç hasta 39, en yaşlı hasta 87 yaşında idi. Erkek hastaların ortalama yaşı 67 iken, kadın hastaların ortalama yaşı 65.6 idi (Tablo 4.1).

Hastaların 97'si (% 84.3) adenokarsinom, 4' ü (% 3.5) taşlı yüzük hücreli karsinom, 4' ü (% 3.5) intramukozal karsinom, 5' i (% 4.3) zayıf kohezif karsinom, 5' i (4.3) mikst karsinom idi (Tablo 4.1).

Hastaların 34' ünde (% 29.6) tümör kardiyada, 29' unda (% 25.2) korpusta, 45' inde (% 39.1) antrumda, 4' ünde (% 3.5) küçük kurvaturda, 1' inde (% 0.9) fundusta, 1' inde (% 0.9) büyük kurvaturda, 1' inde (% 0.9) diffüz yerleşim göstermekteydi (Tablo 4.1).

Hastalardan 42'sinde (% 36.5) ^{18}F -FDG PET/BT'de uzak metastaz varken 73' ünde (% 63.5) uzak metastaz yoktu (Tablo 4.1).

Hastalardan 60' unda (% 52.2) ^{18}F -FDG PET/BT'de lenf nodu metastazı varken 55' inde (% 47.8) lenf nodu metastazı yoktu (Tablo 4.1).

Hastaların tamamına HER-2 immunohistokimyasal incelemesi yapılmış olup, 58 hasta (% 50.4) negatif, 13 hasta (% 11.3) 1+, 29 hasta (% 25.2) 2+ ve 15 hasta (% 13) 3+ idi (Tablo 4.1).

Hastaların HER-2 immunohistokimyasal incelemesine göre 71' i (% 61.7) negatif, 44' ü (% 38.3) pozitif olarak değerlendirilmiştir (Tablo 4.1).

Adenokarsinom hastalarının 29' u az diferansiye adenokarsinom, 30' u orta diferansiye adenokarsinom, 2'si iyi diferansiye adenokarsinom, 3' ü müsinöz adenokarsinom, 3' ü tübüler adenokarsinom, 1' i papiller adenokarsinom idi (Tablo 4.2).

¹⁸F-FDG PET/BT'de uzak metastaz saptanan hastalarda metastaz lokalizasyonu 21 hastada karaciğer, 8 hastada akciğer, 3 hastada kemik, 3 hastada mediastinal lenf nodları, 2 hastada supraklaviküler lenf nodu, 1 hastada surrenal bez, 1 hastada karaciğer ve kemik, 1 hastada mediastinal ve servikal lenf nodları, 2 hastada ise multipl idi (Tablo 4.3).

Hastaların 3'ü (% 3.2) evre I, 7'si (% 7.4) evre IIA, 7'si (% 7.4) evre IIB, 31'i (% 33) evre III, 3'ü (% 3.2) evre IVa ve 43'ü (% 45.7) evre IVb idi (Tablo 4.4).

39 hastanın tümör makroskopik tipi ülseratif, 6 hastanın infiltratif, 1 hastanın linitis plastica, 10 hastanın ekzofilik, 1 hastanın flat idi (Tablo 4.5).

Opere edilen 63 mide kanseri hastasının 51'inde patolojik incelemede lenf nodu metastazı mevcut idi. 12 hastada ise lenf nodu metastazı yoktu (Tablo 4.6).

Hastaların tümör gradeleri değerlendirildiğinde 5 hasta (% 7.7) grade 1, 37 hasta (% 56.9) grade 2, 23 hasta (% 35.4) grade 3 idi (Tablo 4.7).

Hastaların medyan tümör SUVmax değeri 10.73 (min: 3.2, max: 49.6) idi. Hastaların medyan tümör SUVmean değeri 6.07 ± 3.92 (min: 1.7, max: 30.7) idi. Hastaların medyan tümör TLG değeri 295.981 ± 464.460 (min: 4.428, max: 3438.400) idi. Hastaların medyan MTV değeri 44.4 ± 41.01 (min: 1.64, max: 228) idi (Tablo 4.8).

¹⁸F-FDG PET/BT tetkiki sırasında ölçülen kan glukoz düzeyi ortalama 102 ± 19.9 idi.

¹⁸F-FDG PET/BT'de tanımlanan lenf nodu metastazlarının medyan SUVmax düzeyleri 7.99 (min: 2,3, max: 49.6) idi (Tablo 4.9).

Tablo 4.1.: Hastaların yaş, cinsiyet, patolojik tanı, tümör lokalizasyonu, ¹⁸F-FDG PET/BT’de uzak metastaz ve lenf nodu metastazı varlığı, HER-2 ekspresyonu dağılımı.

	Sayı (N)	Yüzde(%)
Cinsiyet		
Erkek	85	% 73.9
Kadın	30	% 26.1
Toplam	115	% 100
Yaş (Mean ± Standart Sapma)	66.70 ± 10.52	
Patolojik Tanı		
Adenokarsinom	97	% 84.3
Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom	4	% 3.5
İntramukozal Karsinom	4	% 3.5
Zayıf Koheziv Karsinom	5	% 4.3
Mikst Karsinom	5	% 4.3
Toplam	115	% 100
Tümör Lokalizasyonu		
Kardiya	34	% 29.6
Korpus	29	% 25.2
Antrum	45	% 39.1
Küçük Kurvatur	4	% 3.5
Fundus	1	% 0.9
Büyük Kurvatur	1	% 0.9
Diffüz	1	% 0.9
Toplam	100	% 100
¹⁸F-FDG PET/BT’de Uzak Metastaz Varlığı		
Yok	73	% 63.5
Var	42	% 36.5
Toplam	115	% 100
¹⁸F-FDG PET/BT’de Lenf Nodu Metastazı Varlığı		
Yok	55	% 47.8
Var	60	% 52.2
Toplam	115	% 100
HER-2 ekspresyon durumu		
Negatif	71	% 61.7
Pozitif	44	% 38.3
Toplam	115	% 100
HER-2 Ekspresyonu		
0	58	% 50.4
1+	13	% 11.3
2+	29	% 25.2
3+	15	% 13
Toplam	115	% 100

Tablo 4.2.: Hastaların mide kanseri adenokarsinom histolojik alt tip dağılımı.

Adenokarsinom Subtipi	Sayı	Yüzde
Az Diferansiye Adenokarsinom	29	42.6
Orta Diferansiye Adenokarsinom	30	44.1
İyi Diferansiye Adenokarsinom	2	2.9
Müsinöz Adenokarsinom	3	4.4
Tübüler Adenokarsinom	3	4.4
Papiller Adenokarsinom	1	1.5
Toplam	68	100.0

Tablo 4.3.: Hastaların ^{18}F -FDG PET/BT’de uzak metastaz alanı açısından dağılımı.

^{18}F-FDG PET/BT’de Uzak Metastaz Alanı	Sayı
Akciğer	8
Karaciğer	21
Karaciger ve Kemik	1
Kemik	3
Mediasten ve Boyun lenfatik alanları	1
Mediastinal Lenf Nodu	3
Multipl	2
Supraklavikuler lenf nodu	2
Surrenal Bez	1

Tablo 4.4.: Hastaların mide kanseri evresi açısından dağılımı.

Evre	Sayı	Yüzde
Evre I	3	3.2
Evre IIa	7	7.4
Evre IIb	7	7.4
Evre III	31	33.0
Evre IVa	3	3.2
Evre IVb	43	45.7
Toplam	94	100.0

Tablo 4.5.: Hastaların mide kanseri tümör makroskopik tipi açısından dağılımı.

Tümör Makroskopik Tipi	Sayı	Yüzde
Ülseratif	39	68.4
İnfiltratif	6	10.5
Linitis Plastica	1	1.8
Ekzofilik (Polipoid)	10	17.5
Flat	1	1.8
Toplam	57	100.0

Tablo 4.6.: Hastaların patolojik incelemede lenf nodu metastazı varlığı açısından dağılımı.

Patolojide Lenf Nodu Metastazı	Sayı	Yüzde
Yok	12	19.0
Var	51	81.0
Toplam	63	100.0

Tablo 4.7.: Hastaların tümör derecesi açısından dağılımı.

Histolojik Grade	Sayı	Yüzde
Grade 1	5	7.7
Grade 2	37	56.9
Grade 3	23	35.4
Toplam	65	100.0

Tablo 4.8.: Hastaların ¹⁸F-FDG PET/BT’de metabolik parametreleri.

	SUVmean	MTV	TLG	Tümör SUVmax
Median	5.3	33.21	166.339	9.80
Maksimum	30.7	228.00	3438.400	49.6
Minimum	1.7	1.64	4.428	3.2

Tablo 4.9.: Hastaların ¹⁸F-FDG PET/BT’de lenf nodu metastazlarının SUVmax verileri.

	Hasta Sayısı	Minimum	Maksimum	Median	Std. Sapma
Lenf Nodu SUVMax	56	2.3	26.5	7.25	4.6334

Opere edilmiş hastalarda tümör çapı ortalama 5.1 ± 2.5 cm (min:0.2, max:12) idi.

23 hastaya ek olarak HER-2 SISH incelemesi yapılmış olup, 18 hastada gen amplifikasyonu negatif, 5 hastada ise gen amplifikasyonu pozitif olarak saptanmıştır.

HER-2 pozitif olan hastaların ortalama yaşı 66.7 ± 10.2 iken, HER-2 negatif olan hastaların ortalama yaşı 66.7 ± 10.8 idi (p=1.0) (Tablo 4.10).

HER-2 pozitif olan hastaların 11’ i (% 25) kadın 33’ ü (% 75) erkek iken, HER-2 negatif olan hastaların 19’ u (% 26.8) kadın 52’si (% 73.2) erkek idi (p=0.507) (Tablo 4.10).

HER-2 pozitif olan hastaların medyan SUVmax değeri 9.95 (min: 3.2, max: 49.6) iken, HER-2 negatif olan hastaların medyan SUVmax değeri 9.3 (min: 3.3, max: 31.7) idi (p=0.959) (Tablo 4.10).

HER-2 pozitif olan hastaların medyan SUVmean değeri 5 (min: 1.7, max: 30.7) iken, HER-2 negatif olan hastaların medyan SUVmean değeri 5.4 (min: 1.7, max: 19.5) idi (p=0.751) (Tablo 4.10).

HER-2 pozitif olan hastaların medyan MTV değeri 30.44 (min: 1.64, max: 205) iken, HER-2 negatif olan hastaların medyan MTV değeri 36.62 (min: 1.86, max: 228) idi (p=0.661) (Tablo 4.10).

HER-2 pozitif olan hastaların medyan TLG değeri 139.16 (min: 4.428, max: 3438.400) iken, HER-2 negatif olan hastaların medyan TLG değerleri 190.424 (min: 8.624, max: 2553.600) idi (p=0.627) (Tablo 4.10).

HER-2 pozitif olan hastaların ortalama tümör çapı 4.93 ± 2.11 cm iken, HER-2 negatif olan hastaların ortalama tümör çapı 5.25 ± 2.68 cm idi (p=0.802) (Tablo 4.10).

HER-2 pozitif olan hastaların 20'sinde (% 45.5) ¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde uzak metastaz varken 24'ünde (% 54.5) uzak metastaz yoktu. HER-2 negatif olan hastaların 22'sinde (% 31) ¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde uzak metastaz varken 49'unda (% 69) uzak metastaz yoktu (p>0.05, p=0.086) (Tablo 4.10).

HER-2 pozitif olan hastaların 24'ünde (% 54.5) ¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde lenf nodu metastazı varken 20'sinde (% 45.5) lenf nodu metastazı yoktu. HER-2 negatif olan hastaların 36'sında (% 50.7) ¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde lenf nodu metastazı varken 35'inde (% 49.3) lenf nodu metastazı yoktu (p=0.418) (Tablo 4.10).

HER-2 pozitif olan hastaların 2'si (% 9.5) grade 1, 13'ü (% 61.9) grade 2, 6'sı (% 28.6) grade 3 tümöre sahipken, HER-2 negatif olan hastaların 3'ü (% 6.8) grade 1, 24'ü (% 54.5) grade 2, 17'si (% 38.6) grade 3 tümöre sahip idi (p=0.713) (Tablo 4.10).

HER-2 durumu ile tümör lokalizasyonu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; kardiya yerleşimli tümörlerde 20 hastada HER-2 negatif iken, 14'ünde HER-2 pozitif idi. Korpus yerleşimli tümörlerde 18 hastada HER-2 negatif iken, 11'inde HER-2 pozitif idi. Antrum yerleşimli tümörlerde 29 hastada HER-2 negatif iken,

16'sında HER-2 pozitif. Küçük kurvatur yerleşimli tümörlerde 3 hastada HER-2 negatif iken, 1' inde HER-2 pozitif. Fundus yerleşimli tümörlerden 1 hastada HER-2 pozitif. Büyük kurvatur yerleşimli tümörlerde 1 hastada HER-2 negatif idi. Diffüz yerleşimli tümöre sahip 1 hastada ise HER-2 pozitif (p=0.622) (Tablo 4.10).

HER-2 pozitif olan hastaların medyan CA 19-9 değeri 33.52 (min:2.52, max:36310) iken, HER-2 negatif olan hastaların medyan CA 19-9 değerleri 11.79 (min:0.95, max:1000) idi (p=0.016) (Tablo 4.10).

HER-2 pozitif olan hastaların medyan CEA değeri 3.23 (min: 0.75, max: 415.3) iken, HER-2 negatif olan hastaların medyan CEA değerleri 2.31 (min: 0.53, max:1000) idi (p=0.158) (Tablo 4.10).

Mide kanseri hastalarında HER-2 ekspresyon durumu ile adenokarsinom alt tipleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde az diferansiye adenokarsinom hastalarından 17'sinde (% 58.6) HER-2 negatif iken 12'sinde (%41.4) pozitif; orta diferansiye adenokarsinom hastalarından 22'sinde (% 73.3) HER-2 negatif iken 8' inde (%26.7) pozitif; iyi diferansiye adenokarsinom hastalarından 2'sinde (% 100) HER-2 negatif; müsinöz adenokarsinom hastalarından 1' inde (% 33.3) HER-2 negatif iken 2'sinde (%66.7) pozitif; tübüler adenokarsinom hastalarından 2'sinde (% 66.7) HER-2 negatif iken 1' inde (% 33,3) pozitif; papiller adenokarsinom hastalarından 1' inde ise (% 100) HER-2 pozitif ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0.340) (Tablo 4.11.).

¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde uzak metastaz olması ile hasta yaşı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; uzak metastaz bulunan hastalarda ortalama yaş 69.3 ± 9.35 iken, uzak metastaz olmayanlarda ortalama yaş 65.2 ± 10.9 idi (p=0.042).

¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde uzak metastaz olması ile hasta cinsiyeti arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; uzak metastaz bulunan hastalardan 30' u (% 71.4) erkek iken 12' si (% 28.6) kadındı. Uzak metastaz olmayanlardan ise 55' i (% 75.3) erkek iken 18' i (% 24.7) kadın idi (p=0.402).

¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde uzak metastaz olması ile metabolik parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; uzak metastaz bulunan hastalarda medyan SUVmax değeri 11.1 (min: 5.9, max: 31.7) iken, uzak metastaz olmayanlarda medyan SUVmax değeri 8.2 (min: 3.2, max: 49.6) idi (p=0.002).

¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde uzak metastaz olması ile metabolik parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; uzak metastaz bulunan hastalarda medyan SUVmean değeri 6.3 (min: 3.5, max: 19.5) iken, uzak metastaz olmayanlarda medyan SUVmean değeri 4.5 (min: 1.7, max: 30.7) idi (p=0.001).

¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde uzak metastaz olması ile metabolik parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; uzak metastaz bulunan hastalarda medyan MTV değeri 32.75 (min: 1.86, max: 205) iken, uzak metastaz olmayanlarda medyan MTV değeri 35.82 (min: 1.64, max: 228) idi (p=0.822).

¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde uzak metastaz olması ile metabolik parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; uzak metastaz bulunan hastalarda medyan TLG değeri 187.62 (min: 22.87, max: 1865.50) iken, uzak metastaz olmayanlarda medyan TLG değeri 133.635 (min: 4.42, max: 3438.40) idi (p=0.180).

¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde uzak metastaz olması ile tümör çapı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; uzak metastaz bulunan hastalarda ortalama tümör çapı değeri 5.5 cm (min:0.2, max:7) iken, uzak metastaz olmayanlarda ortalama tümör çapı değeri 4.75 cm (min:0.7, max:12) idi (p=0.552).

¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde uzak metastaz olması ile tümör grade arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; grade 1 tümöre sahip 5 hastanın tamamında uzak metastaz yoktu. Grade 2 tümöre sahip 37 hastanın 28' inde uzak metastaz yoktu ve 9' unda uzak metastaz mevcuttu. Grade 3 tümöre sahip 23 hastanın 20'sinde uzak metastaz yoktu ve 3' ünde uzak metastaz mevcuttu (p=0.297).

¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde uzak metastaz olması ile tümör lokalizasyonu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; kardiya lokalizasyonlu tümörlerin 14' ünde ¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde uzak metastaz varken, 20'sinde yoktu. Korpus lokalizasyonlu tümörlerin 10' unda ¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde uzak metastaz varken, 19' unda yoktu. Antrum lokalizasyonlu tümörlerin 16'sında ¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde uzak metastaz varken, 29' unda yoktu. Küçük kurvatur lokalizasyonlu tümörlerin 2'sinde ¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde uzak metastaz varken, 2'sinde yoktu. Büyük kurvatur lokalizasyonlu tümörlerin 1' inde ¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde uzak metastaz yoktu. (p>0.05). Fundus lokalizasyonlu tümörlerin 1' inde ¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde

uzak metastaz yoktu. 1 hastada ise tümör diffüz yerleşimliydi ve ¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde uzak metastaz yoktu (p=0.877).

Tablo 4.10.: HER-2 ile yaş, cinsiyet, metabolik PET parametreleri, tümör çapı, ¹⁸F-FDG PET/BT’de uzak metastaz ve lenf nodu metastazı varlığı, tümör derecesi, tümör lokalizasyonu, CA 19-9 düzeyleri ve CEA düzeyleri arasındaki ilişki.

	HER-2 (+)	HER-2 (-)	p
Yaş	66.7 ± 10.2	66.7 ± 10.8	1.0
Cinsiyet			0.507
Kadın	11 (% 25)	19 (% 26.8)	
Erkek	33 (% 75)	52 (% 73.2)	
SUVmax	9.95	9.3	0.959
SUVmean	5	5.4	0.751
MTV	30.44	36.62	0.661
TLG	139.16	190.424	0.627
Tümör çapı	4.93 ± 2.11 cm	5.25 ± 2.68 cm	0.802
¹⁸F-FDG PET/BT’de uzak metastaz varlığı			
Var	20 (% 45.5)	22 (% 31)	0,086
Yok	24 (% 54.5)	49 (% 69)	
¹⁸F-FDG PET/BT’de lenf nodu metastazı varlığı			
Var	24 (% 54.5)	36 (% 50.7)	0.418
Yok	29 (% 45.5)	35 (% 49.3)	
Tümör Derecesi			
Grade 1	2 (% 9.5)	3 (% 6.8)	0.713
Grade 2	13 (% 61.9)	24 (% 54.5)	
Grade 3	6 (% 28.6)	17 (% 38.6)	
Tümör Lokalizasyonu			
Kardiya	14 (% 31.8)	20 (% 28.2)	0.622
Korpus	11 (% 25)	18 (% 25.4)	
Antrum	16 (% 36.4)	29 (% 40.8)	
Küçük Kurvatur	1 (% 2.3)	3 (% 4.2)	
Fundus	1 (% 2.3)	0	
Büyük Kurvatur	0	1 (% 1.4)	
Diffüz	1 (% 2.3)	0	
CA 19-9	33.52	11.79	0.016
CEA	3.23	2.31	0.158

Tablo 4.11.: Mide kanseri hastalarında HER-2 ekspresyon durumu ile adenokarsinom alt tipleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Adenokarsinom alt tipi	HER-2 ekspresyon durumu	
	Negatif	Pozitif
Az diferansiye adenokarsinom	17 (% 58.6)	12 (% 41.4)
Orta diferansiye adenokarsinom	22 (% 73.3)	8 (% 26.7)
İyi diferansiye adenokarsinom	2 (%100)	0
Müsinöz adenokarsinom	1 (% 33.3)	2 (% 66.7)
Tübüler adenokarsinom	2 (% 66.7)	1 (% 33.3)
Papiller adenokarsinom	0	1 (% 100)

p=0,340

¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde uzak metastaz olması ile CA 19-9 düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; uzak metastaz bulunan hastalarda medyan CA 19-9 düzeyleri 31.34 (min: 4.30, max: 36310) iken, uzak metastaz olmayanlarda medyan CA 19-9 düzeyleri 11.55 (min: 0.95, max: 1000) idi (*p*=0.011).

¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde uzak metastaz olması ile CEA düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; uzak metastaz bulunan hastalarda medyan CEA düzeyleri 9.20 (min: 0.74, max: 1000) iken, uzak metastaz olmayanlarda medyan CEA düzeyleri 2.26 (min: 0.53, max: 280) idi (*p*=0.001).

Tablo 4.12.: ¹⁸F-FDG PET/BT’de uzak metastaz varlığı ile yaş, cinsiyet, metabolik PET parametreleri, tümör çapı, tümör derecesi, tümör lokalizasyonu, CA 19-9 düzeyleri ve CEA düzeyleri arasındaki ilişki.

	¹⁸ F-FDG PET/BT’de uzak metastaz (+) hastalar	¹⁸ F-FDG PET/BT’de uzak metastaz (-) hastalar	<i>p</i>
Yaş	69.3 ± 9.35	65.2 ± 10.9	0.042
Cinsiyet			0.402
Kadın	12 (% 28.6)	18 (% 24.7)	
Erkek	30 (% 71.4)	55 (% 75.3)	
SUVmax	11.1	8.2	0,002
SUVmean	6.3	4.5	0,001
MTV	32.75	35.82	0.822
TLG	187.62	133.635	0.180
Tümör çapı	5.5	4.75	0.552
Tümör Derecesi			0.297
Grade 1	0	5 (% 100)	
Grade 2	9 (% 24.3)	28 (% 75.7)	
Grade 3	3 (% 13)	20 (% 87)	
Tümör Lokalizasyonu			0.877
Kardiya	14 (% 41.2)	20 (% 58.8)	
Korpus	10 (% 34.4)	19 (% 65.6)	
Antrum	16 (% 35.6)	29 (% 64.4)	
Küçük Kurvatur	2 (% 50)	2 (% 50)	
Fundus	0	1 (% 100)	
Büyük Kurvatur	0	1 (% 100)	
Diffüz	0	1 (% 100)	
CA 19-9	31.34	11.55	0.011
CEA	9.20	2.26	0.001

¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde lenf nodu metastazı olması ile metabolik parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; lenf nodu metastazı bulunan hastalarda medyan SUVmax değeri 10.15 (min: 3.3, max: 49.6) iken, lenf nodu metastazı olmayanlarda medyan SUVmax değeri 9.1 (min: 3.2, max: 25.2) idi (p=0.047).

¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde lenf nodu metastazı olması ile metabolik parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; lenf nodu metastazı bulunan hastalarda medyan MTV değeri 36.86 (min: 4.91, max: 228) iken, lenf nodu metastazı olmayanlarda medyan MTV değeri 29.13 (min: 1.64, max: 205) idi (p=0.055).

¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde lenf nodu metastazı olması ile metabolik parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; lenf nodu metastazı bulunan hastalarda medyan SUVmean değeri 5.5 (min: 1.7, max: 30.7) iken, lenf nodu metastazı olmayanlarda medyan SUVmean değeri 4.75 (min: 1.7, max: 16.6) idi (p=0.086).

¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde lenf nodu metastazı olması ile metabolik parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; lenf nodu metastazı bulunan hastalarda medyan TLG değeri 195.55 (min: 9.69, max: 3438) iken, lenf nodu metastazı olmayanlarda medyan TLG değeri 133.63 (min: 4.42, max: 1865) idi (p=0.014).

Tümör derecesi ile SUVmax arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; grade 1 tümörü olan hastalarda medyan SUVmax değeri 6.7 (min: 3.3, max: 11.2) iken, grade 2 tümörü olan hastalarda medyan SUVmax değeri 10.9 (min: 4.3, max: 25.2) ve grade 3 tümörü olan hastalarda medyan SUVmax değeri 9.3 (min: 3.2, max: 49.6) idi (p=0.177).

Tümör derecesi ile SUVmean arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; grade 1 tümörü olan hastalarda medyan SUVmean değeri 2.75 (min: 1.7, max: 6.4) iken, grade 2 tümörü olan hastalarda medyan SUVmean değeri 6.10 (min: 2.6, max: 16.6) ve grade 3 tümörü olan hastalarda medyan SUVmean değeri 5.20 (min: 1.8, max: 30.7) idi (p=0.083).

Tümör derecesi ile MTV arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; grade 1 tümörü olan hastalarda medyan MTV değeri 22.24 (min: 5.7, max: 98.82) iken, grade 2 tümörü olan hastalarda medyan MTV değeri 21.64 (min: 3.08, max: 89.85) ve grade 3 tümörü olan hastalarda medyan MTV değeri 41.07 (min: 1.64, max: 228) idi (p=0.038).

Tümör derecesi ile TLG arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; grade 1 tümörü olan hastalarda medyan TLG değeri 74.76 (min: 9.69, max: 345.87) iken, grade 2 tümörü olan hastalarda medyan TLG değeri 130.50 (min: 8.62, max: 636.85) ve grade 3 tümörü olan hastalarda medyan TLG değeri 188.92 (min: 4.42, max: 3438.40) idi (p=0.141).

Tümör derecesi ile tümör çapı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; grade 1 tümörü olan hastalarda ortalama tümör çapı 2.84 ± 1.36 iken, grade 2 tümörü olan hastalarda

ortalama tümör çapı 5.2 ± 1.84 ve grade 3 tümörü olan hastalarda ortalama tümör çapı 5.76 ± 3.35 idi ($p=0.046$).

^{18}F -FDG PET/BT tetkikinde elde edilen metabolik parametreler ile adenokarsinom subtpileri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise SUVmax ile adenokarsinom subtpileri arasında ($p=0.141$), SUVmean ile adenokarsinom subtpileri arasında ($p=0.112$), MTV ile adenokarsinom subtpileri arasında ($p=0.059$) ve TLG ile adenokarsinom subtpileri arasında ($p=0.447$) anlamlı bir farklılık mevcut değildi.

5. TARTIŞMA

Mide kanseri hastalarında HER-2 incelemesi ile ^{18}F -FDG PET/BT tetkikinde elde edilen parametreleri değerlendiren kısıtlı sayıda yayın bulunmaktadır. Bu yayınlarda elde edilen verilerin birbirleri ile tam olarak uyum göstermemesi nedeniyle çalışmamızda elde edilen verilerin literatür için önem arz edeceğini düşünmekteyiz.

Bu kısıtlı çalışmalardan ilkinde Park ve arkadaşları (46) ilk aşama kemoterapi öncesinde ^{18}F -FDG PET/BT çekilen 124 mide kanserli hastada PET/BT’de elde edilen parametrelerle hastanın HER-2 durumunu karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada HER-2 pozitif mide kanserli hastalarda SUVmax değerleri ortalama 12.1 olarak saptanırken HER-2 negatif mide kanserli hastalarda ortalama 7.4 olarak saptanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ve bu hastalardan HER-2 pozitif olup Trastuzumab tedavisi görenler arasından daha yüksek metabolik tümör yüküne sahip olanların daha kötü genel sağkalıma sahip olduğu ancak progresyonsuz sağkalım açısından herhangi bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise HER-2 pozitif olan hastaların ortalama SUVmax değeri 9.95 iken, HER-2 negatif olan hastaların ortalama SUVmax değeri 9.3 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aynı çalışmada HER-2 pozitif mide kanserli hastalarda SUVmean değerleri ortalama 4.5 olarak saptanırken HER-2 negatif mide kanserli hastalarda ortalama 3.3 olarak saptanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise HER-2 pozitif olan hastaların ortalama SUVmean değeri 5 iken, HER-2 negatif olan hastaların ortalama SUVmean değeri 5,4 idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aynı çalışmada HER-2 pozitif mide kanserli hastalarda MTV değerleri ortalama 158.4 olarak saptanırken HER-2 negatif

mide kanserli hastalarda ortalama 93.6 olarak saptanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise HER-2 pozitif olan hastaların ortalama MTV değeri 30.44 iken, HER-2 negatif olan hastaların ortalama MTV değeri 36.62 idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aynı çalışmada HER-2 pozitif mide kanserli hastalarda TLG değerleri ortalama 603.4 olarak saptanırken HER-2 negatif mide kanserli hastalarda ortalama 331.5 olarak saptanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise HER-2 pozitif olan hastaların ortalama TLG değeri 139.16 iken, HER-2 negatif olan hastaların ortalama TLG değerleri 190.424 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yine aynı çalışmada HER-2 pozitif hastaların yaş ortalaması 56 iken HER-2 negatif hastaların yaş ortalaması 55 olarak saptanmış ve yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise HER-2 pozitif olan hastaların ortalama yaşı 66.7 ± 10.2 iken, HER-2 negatif olan hastaların ortalama yaşı 66.7 ± 10.8 idi ve benzer şekilde yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yok idi.

Celli ve arkadaşlarının (47) yaptığı 96 hasta içeren çalışmada ise PET/BT’de elde edilen parametrelerle hastanın HER-2 durumunu karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada HER-2 pozitif mide kanserli hastalarda SUVmax değerleri ortalama 9.7 olarak saptanırken HER-2 negatif mide kanserli hastalarda ortalama 8,4 olarak saptanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte HER-2 pozitif ve negatif hastalar arasında sağkalım açısından herhangi bir fark yokken SUVmax değeri 6.6’nın üzerindeki hastalarla altındaki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım farkı saptanmış ve çalışma süresi boyunca SUVmax değeri 6.6.’nın üzerindeki hastalarda kümülatif ölüm insidansı % 60 olarak saptanırken altında olan hastalarda kümülatif ölüm insidansı % 18 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde HER-2 pozitif olan hastaların ortalama SUVmax değeri 9.95 iken, HER-2 negatif olan hastaların ortalama SUVmax değeri 9.3 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aynı çalışmada HER-2 pozitif mide kanserli hastalarda tümör çapı ortalama 2.6 cm ve HER-2 negatif olan hastaların ortalama tümör çapı 3.8 cm olarak saptanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise HER-2 pozitif olan hastaların ortalama tümör çapı 4.93 iken, HER-2 negatif olan hastaların ortalama tümör çapı

5.25 idi ve benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aynı çalışmada HER-2 pozitif mide kanserli hastalarda lenf nodu metastazı % 60 olarak saptanırken HER-2 negatif mide kanserli hastalarda lenf nodu metastazı % 40 olarak saptanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise HER-2 pozitif olan hastaların 24'ünde (% 54.5) ¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde lenf nodu metastazı varken 20'sinde (% 45.5) lenf nodu metastazı yoktu. HER-2 negatif olan hastaların 36'sında (% 50.7) ¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde lenf nodu metastazı varken 35'inde (% 49.3) lenf nodu metastazı yoktu ve bu çalışma ile benzer olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yine aynı çalışmada HER-2 pozitif hastaların yaş ortalaması 70 iken HER-2 negatif hastaların yaş ortalaması 67 olarak saptanmış ve yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise HER-2 pozitif olan hastaların ortalama yaşı 66.7 ± 10.2 iken, HER-2 negatif olan hastaların ortalama yaşı 66.7 ± 10.8 idi ve benzer şekilde yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Chen ve arkadaşlarının (48) yaptığı çalışmada ise henüz opere edilmemiş 64 mide kanserli hastada HER-2 durumu ile ¹⁸F-FDG PET/BT tetkikinde elde edilen veriler karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada taşlı yüzük hücreli karsinomlar dışlanmadığında HER-2 ekspresyonu ile SUVmax arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. HER-2 pozitif hastaların ortalama SUVmax değerleri 6.893 ± 5.495 iken HER-2 negatif olan hastaların ortalama SUVmax değerleri $3.673 \pm 2,352$ idi. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar dışlandığında ise HER-2 durumu ile SUVmax değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptamışlar ve HER-2 pozitif hastaların ortalama SUVmax değerleri 8.619 ± 5.878 iken HER-2 negatif olan hastaların ortalama SUVmax değerleri $3.789 \pm 2,613$ olarak bulmuşlardır. SUVmax cut-off değerini 6.2 olarak aldıklarında ise % 64.4 doğrulukta HER-2 durumunu saptayabilmüşlerdir. Bu sonuçlara göre de taşlı yüzük hücreli karsinomlar dışlandığında PET/BT tetkikinin HER-2 durumunu öngörmeye kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Park ve arkadaşlarının (49) yaptığı ileri evre mide kanserli hastalarda kemoterapinin tümör boyutuna ve metabolik parametrelere etkisini araştıran 74 hastayı içeren prospektif çalışmada HER-2 + tümörlerle HER-2 negatif tümörler arasında tümör boyutları, SUVmax ve TLG değerlerinde anlamlı bir fark saptamamış olmakla

birlikte tümörleri boyutlarına göre 2.0 cm ve üzeri tümörleri incelemeye dahil ettiklerinde HER-2+ 2 cm'den büyük tümöre sahip hastalarda SUVmax değerinin ortalama 17 HER-2 negatif 2 cm'den büyük tümörü olanların ise ortalama 11.9 olduğunu bulmuş ve istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu saptanmıştır. Bu çalışmaya göre kemoterapi sonrası boyut ve metabolik parametreleri düşüş gösteren hastaların sadece metabolik parametreleri düşüş gösteren hastalara göre daha iyi prognoza sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Ock ve arkadaşlarının (50) ileri evre mide kanserli hastalarda HER-2 durumunun ve metabolik parametrelerin prognoz ile olan ilişkisini değerlendirdikleri 866 hasta içeren çalışmada SUVmax değeri HER-2 pozitif tümörlerde ortalama 12.6 HER-2 negatif tümörlerde ortalama 8.7 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Ancak HER-2 pozitif / negatif olması ile genel sağkalım arasında herhangi bir fark tespit etmemişlerdir. Bununla birlikte yüksek SUVmax değerlerine sahip bireylerin daha düşük genel sağkalımları olduğu tespit edilmiştir.

Bai ve arkadaşlarının (51) mide adenokarsinom hastalarında yaptığı çalışmaya göre SUVmax değeri HER-2 pozitif tümörlerde ortalama 9.22 HER-2 negatif tümörlerde ortalama 5.02 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Yine aynı çalışmada SUVmax değerlerinin CA 19-9 değerleri ile lineer olarak korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu nedenle CA 19-9 değerinin SUVmax değerini öngörmeye kullanılabilecek bir parametre olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde SUVmax değerinin de HER-2 durumunu öngörmeye kullanılabileceği belirtilmiştir.

Zhou ve arkadaşlarının (52) mide kanseri hastalarında HER-2 ekspresyonu ve CA 19-9 düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdığı 256 hasta içeren çalışmada CA 19-9 düzeyleri ve HER-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bununla birlikte mide kanseri hastalarında HER-2 ve CA 19-9 düzeylerinin bağımsız birer prognostik faktör olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Bizim çalışmamızda ise HER-2 pozitif olan hastaların medyan CA 19-9 değeri 33.52 iken, HER-2 negatif olan hastaların medyan CA 19-9 değerleri 11.79 idi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu.

Kim ve arkadaşlarının (53) gastrik kanser nedeniyle opere edilen ve preoperatif ¹⁸F-FDG PET/BT tetkiki yapılan 109 hastanın HER-2 ekspresyon durumlarını ve SUVmax değerlerini karşılaştırdığı çalışmada ise HER-2 ekspresyonu negatif

hastalarda SUVmax değeri 3.9 ± 2.1 olarak saptanırken HER-2 pozitif hastalarda 6.3 ± 3.7 olarak saptanmış ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur.

6. LİMİTASYONLAR

Çalışmamızda tüm hastaların SUVmax değeri mevcut iken 3 hastanın tetkikleri dış merkezli olduğu için SUVmean, MTV ve TLG değerleri mevcut değildir. Çalışmamızda tüm hastalara HER-2 immunohistokimyasal analizi yapılmış olup HER-2 immunohistokimyasal analiz sonucu 2+ olan hastalardan 17'sine ek olarak in situ hibridizasyon tekniği ile gen amplifikasyon analizi yapılmış ancak 12'sine bu analiz yapılamamıştır. Tüm hastaların patolojik tanısı mevcut olmakla birlikte opere olan hastalarda ek olarak tümör makroskopik tipi, tümör çapı parametreleri yer almakta ancak opere olmamış hastalarda bu parametreler yer almamaktaydı.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Mide kanseri hastalarında ^{18}F -FDG PET/BT parametreleri ile HER-2 ekspresyon düzeyi arasındaki ilişkiye ait veriler literatürde kısıtlı sayıda ve çelişkili durumdadır. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre ise mide kanseri hastalarında HER-2 ekspresyon düzeyi ile ^{18}F -FDG PET/BT'de elde edilen SUVmax, SUVmean, MTV, TLG, uzak metastaz varlığı, lenf nodu metastazı varlığı açısından, yaş, cinsiyet, tümör çapı, tümör derecesi, tümör lokalizasyonu ve CEA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmazken HER-2 ekspresyon düzeyi ile CA 19-9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır.

Diğer taraftan ^{18}F -FDG PET/BT tetkikinde uzak metastaz bulunması ile SUVmax, SUVmean, yaş, CEA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken, MTV, TLG, tümör çapı, tümör lokalizasyonu ve tümör derecesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yine ^{18}F -FDG PET/BT tetkikinde lenf nodu metastazı bulunması ile SUVmax, TLG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken, MTV, SUVmean değerleri ile anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda elde edilen sonuçların göz önünde bulundurularak daha geniş hasta popülasyonunda, immunohistokimyasal ve in situ hibridizasyon tekniğinin bir arada kullanılarak sağkalım verilerinin de eklenmesinin literatür açısından daha fazla katkı sunacağını düşünmekteyiz.



KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424.
2. Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *Int J cancer*. 1993 Dec 2;55(6):891–903.
3. Parkin DM. Epidemiology of cancer: Global patterns and trends. In: *Toxicology Letters*. 1998. p. 227–34.
4. Digkila A. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2016 Feb 28;22(8):2403.
5. Boku N. HER2-positive gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2014 Jan;17(1):1–12.
6. Sadler TW. Langman's Medical Embryology Fourtennth Edition. In: *Langman's Medical Embryology Fourtennth Edition*. Lippincott Williams & Wilkins; 2019. p. 234–6.
7. Skandalakis JE, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas P. The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. *Surg Anat*. 2004;2(2):1153–219.
8. Moore KL, Agur AMR. *Essential clinical anatomy*. Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 692 p.
9. Rosa F, Costamagna G, Doglietto GB, Alfieri S. Classification of nodal stations in gastric cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017;2017(JAN):1–7.
10. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Clinically oriented Anatomy: Abdomen Eighth Edition*. Wolters Kluwer Health; 2018.
11. Ishigami S, Natsugoe S, Hokita S, Xiangming C, Aridome K, Iwashige H, et al. Intranodal Antitumor Immunocyte Infiltration in Node-negative Gastric Cancers. *Clin Cancer Res*. 2000;6(7).

12. Antony L. Mescher. Junqueira's Basic Histology Text and Atlas. In: 15th ed. Mc Graw Hill Education; 2018. p. 307–14.
13. Sencan İ, Keskinılıç B., Hacıkamiloğlu E., Gültekin M., Boztaş G., Dündar S., Utku Şimsek E., Ergün Kavak A., Sevinç A., Tütüncü S. SE. TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ. 2017.
14. Vinay Kumar, Abul K. Abbas JCA. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. In: Edition 9th, editor. Elseiver Saunders; 2015. p. 771–3.
15. Lokuhetty D, White VA, Watanabe R, Cree IA, World Health Organization., International Agency for Research on Cancer. Digestive system tumours. In: 5th editio. 2019. p. 60–109.
16. LAUREN P. the Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. an Attempt At a Histo-Clinical Classification. Acta Pathol Microbiol Scand. 1965;64:31–49.
17. Nishi M, Omori Y MK, Eds. Group Classification of Gastric Biopsy Specimens. Japanese Classif Gastric Carcinoma. 1995;74–6.
18. Borrmann R. Geshwulste des Magens und Duodenum. Handb der Spez Pathol Anat und Histol. 1926;865-.
19. Amin, Mahul B., Edge, Stephen, Greene, Frederick, Byrd, David R., Brookland, Robert K., Washington, Mary K., Gershenwald JE. AJCC Cancer Staging Form Supplement. Ajcc Cancer Staging Manual, Eighth Ed. 2018;(June):303–10.
20. Sano T, Coit DG, Kim HH, Roviello F, Kassab P, Yamamoto Y, et al. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification : International Gastric Cancer Association Staging Project. Gastric Cancer. 2018;20(2):217–25.
21. Kim SJ, Kim H-H, Kim YH, Hwang SH, Lee HS, Park DJ, et al. Peritoneal metastasis: detection with 16- or 64-detector row CT in patients undergoing surgery for gastric cancer. Radiology. 2009 Nov;253(2):407–15.

22. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Ajani J. Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery*. 1996;119(6):611–4.
23. Davies J, Chalmers AG, Sue-Ling HM, May J, Miller G V, Martin IG, et al. Spiral computed tomography and operative staging of gastric carcinoma: a comparison with histopathological staging. *Gut*. 1997 Sep;41(3):314–9.
24. Dux M, Richter GM, Hansmann J, Kuntz C, Kauffmann GW. Helical hydro-CT for diagnosis and staging of gastric carcinoma. *J Comput Assist Tomogr*.;23(6):913–22.
25. Yan C, Zhu Z-G, Yan M, Zhang H, Pan Z-L, Chen J, et al. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. *J Surg Oncol*. 2009 Sep 1;100(3):205–14.
26. Bhandari S, Shim CS, Kim JH, Jung IS, Cho JY, Lee JS, et al. Usefulness of three-dimensional, multidetector row CT (virtual gastroscopy and multiplanar reconstruction) in the evaluation of gastric cancer: A comparison with conventional endoscopy, EUS, and histopathology. *Gastrointest Endosc*. 2004 May;59(6):619–26.
27. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):2107–16.
28. Nicole McMillian N, Lenora Pluchino MA, Ajani JA, D TA, Chair V, Bentrem DJ, et al. Gastric Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. 2019.
29. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(August):v38–49.
30. Chen J, Cheong J-H, Yun MJ, Kim J, Lim JS, Hyung WJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer*. 2005 Jun 1;103(11):2383–90.

31. McAteer D, Wallis F, Couper G, Norton M, Welch A, Bruce D, et al. Evaluation of 18F-FDG positron emission tomography in gastric and oesophageal carcinoma. *Br J Radiol.* 1999 Jun;72(858):525–9.
32. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology.* 2002 Sep;224(3):748–56.
33. Smyth E, Schöder H, Strong VE, Capanu M, Kelsen DP, Coit DG, et al. A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2-[(18) F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. *Cancer.* 2012 Nov 15;118(22):5481–8.
34. Yun M, Lim JS, Noh SH, Hyung WJ, Cheong JH, Bong JK, et al. Lymph node staging of gastric cancer using 18F-FDG PET: A comparison study with CT. *J Nucl Med.* 2005 Oct 1;46(10):1582–8.
35. Yoshioka T, Yamaguchi K, Kubota K, Saginoya T, Yamazaki T, Ido T, et al. Evaluation of 18F-FDG PET in patients with advanced, metastatic, or recurrent gastric cancer. *J Nucl Med.* 2003 May;44(5):690–9.
36. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jan;69(1):7–34.
37. Ronellenfitch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, et al. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane database Syst Rev.* 2013 May 31;(5):CD008107.
38. Diaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane database Syst Rev.* 2013 Sep 2;(9):CD008415.
39. Oba K, Paoletti X, Alberts S, Bang Y-J, Benedetti J, Bleiberg H, et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in adjuvant trials of

- gastric cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Nov 6;105(21):1600–7.
40. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:328–54.
 41. Thie JA. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. Vol. 45, *Journal of Nuclear Medicine*. Society of Nuclear Medicine; 2004. p. 1431–4.
 42. Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, Ventura CB, Ismaila N, Benson AB, et al. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2017 Feb 1;35(4):446–64.
 43. Gutierrez C, Schiff R. HER2: Biology, detection, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med.* 2011 Jan;135(1):55–62.
 44. Boers JE, Meeuwissen H, Methorst N. HER2 status in gastro-oesophageal adenocarcinomas assessed by two rabbit monoclonal antibodies (SP3 and 4B5) and two in situ hybridization methods (FISH and SISH). *Histopathology.* 2011 Feb;58(3):383–94.
 45. Mustafa K. MİDE KARSİNOMLARINDA c -erbB-2 (HER-2 / NEU) PROTEİN EK SPRESYONU VE GEN AMPLİFİKASYONUNUN KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ. *Tıpta Uzm Tezi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi.* 2017;117.
 46. Park JS, Lee N, Beom SH, Kim HS, Lee C kun, Rha SY, et al. The prognostic value of volume-based parameters using 18F-FDG PET/CT in gastric cancer according to HER2 status. *Gastric Cancer.* 2018 Mar 1;21(2):213–24.
 47. Celli R, Colunga M, Patel N, Djekidel M, Jain D. Metabolic Signature on 18F-FDG PET/CT, HER2 Status, and Survival in Gastric Adenocarcinomas. *J Nucl*

Med Technol. 2016 Dec;44(4):234–8.

48. Chen R, Zhou X, Liu J, Huang G. Relationship Between 18F-FDG PET/CT Findings and HER2 Expression in Gastric Cancer. *J Nucl Med*. 2016 Jul 1;57(7):1040–4.
49. Park S, Ha S, Kwon HW, Kim WH, Kim TY, Oh DY, et al. Prospective evaluation of changes in tumor size and tumor metabolism in patients with advanced gastric cancer undergoing chemotherapy: Association and clinical implication. In: *Journal of Nuclear Medicine*. Society of Nuclear Medicine Inc.; 2017. p. 899–904.
50. Ock CY, Kim TY, Lee KH, Han SW, Im SA, Kim TY, et al. Metabolic landscape of advanced gastric cancer according to HER2 and its prognostic implications. *Gastric Cancer*. 2016 Apr 1;19(2):421–30.
51. Bai L, Guo CH, Zhao Y, Gao JG, Li M, Shen C, et al. SUVmax of 18F-FDG PET/CT correlates to expression of major chemotherapy-related tumor markers and serum tumor markers in gastric adenocarcinoma patients. *Oncol Rep*. 2017 Jun 1;37(6):3433–40.
52. Zhou H, Dong A, Xia H, He G, Cui J. Associations between CA19-9 and CA125 levels and human epidermal growth factor receptor 2 overexpression in patients with gastric cancer. *Oncol Lett*. 2018 Jul 1;16(1):1079–86.
53. Kim JS, Young Park S. (18)F-FDG PET/CT of advanced gastric carcinoma and association of HER2 expression with standardized uptake value. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2014;2(1):12–8.

ÖZGEÇMİŞ

Seyit Ahmet ERTÜRK 15.10.1988 tarihinde Kayseri'nin Bünyan ilçesinde dünyaya gelmiştir. İlköğrenimini İstanbul Bayrampaşa ilçesinde Nuri Örs İlköğretim Okulu'nda tamamlamıştır. Daha sonra lise öğrenimini Bayrampaşa Anadolu Lisesi'nde tamamladıktan sonra 2007 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İngilizce Tıp programında tıp eğitimine başlamış ve buradaki eğitimini 2014 yılında başarıyla tamamlamıştır. 2014 yılında Kocaeli Gebze Toplum Sağlığı Merkezi'nde devlet hizmet yükümlülüğünü yerine getirirken o dönemki Tıpta Uzmanlık Sınavı'nı kazanarak İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başlamış ancak buradan görevinin 1. yılında istifa ederek Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık eğitimine 2016 yılında başlamış ve halen bu bölümde eğitimine devam etmektedir.