

正子斷層掃描及其在腫瘤學之應用

Positron Emission Tomography (PET) in Oncology

許重輝、施崇鴻

Chung-Huei Hsu, Chung-Hung Shih

正子斷層掃描 (PET) 是較新的生理功能及代謝性的影像。雖然儀器與檢查時所使用的放射性藥物很昂貴，經過十多年的臨床應用，目前已經證實它對於癌症的診斷與評估癌症的生理病理有絕對的價值，尤其是肺癌、乳癌、大腸癌、頭頸部癌、食道癌、子宮頸癌、惡性淋巴瘤、黑色素細胞癌及復發的甲狀腺癌。PET 在腫瘤的應用包括：(1) 正確的診斷癌症及復發時的偵測，早期診斷可避免重複使用其他診斷影像，在癌細胞散佈前以予摘除。(2) 正確的決定癌症分期，以利選擇適當的治療方法。(3) 評估癌症治療的療效，PET 檢查可以告知治療後腫瘤仍存活或已壞死，對於腫瘤周圍水腫及癥痕組織也可做鑑別診斷。(4) 評估惡性腫瘤的預後。PET 與 X 光電腦斷層掃描 (CT) 結合的儀器稱 PET/CT，可以更精確地定位病灶的解剖結構位置。與磁共振造影 (MRI) 結合的儀器 PET/MRI 也正研發中。將來以正子同位素結合研發中的各種生物標記、新藥、受體、血管新生、細胞凋零、基因探針、幹細胞等做 PET 造影，將會帶入生物醫學的新紀元。

Positron emission tomography is a relatively new well-known imaging modality in medicine. A glucose analog, fluorine-18 fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG, FDG), may accumulate within cells and is proportional to the rate of glucose transport and metabolism. Using FDG as a radiotracer, FDG-PET has high sensitivity and specificity for malignant tumor detection and assessment of the pathophysiology of the tumor. Clinical usefulness of FDG-PET include: (1) early detect and diagnose malignant tumor to avoid repeatedly using other diagnosing modalities (2) accurately stage and restage malignant disease (3) evaluate the effects of certain type of therapy (4) early assess the prognosis of malignant tumor. Images obtained with a combined PET and CT (PET/CT), PET and MRI (PET/MRI) scanner can depict exact anatomic landmarks, enable precise localization of metabolic abnormalities, and correctly identify physiologic, nonspecific uptake that would otherwise be mistaken for a malignant tumor. In the future, labeling of positron emitted isotope with developing biomarker, receptor, gene probe, stem cell, and drug for PET may reach a novel medical era.

一、前言

正子斷層掃描是利用「正子射出同位素」結合身體內已存在的或需要利用的代謝分子，如葡萄糖、氨基酸等，將結合成的「正子藥物」經靜脈注

射入人體內，以正子斷層掃描儀 (PET) 偵測體內之病變所在。

正子 (β^+) 是帶正電荷的電子，在迴旋加速器 (cyclotron) 裡利用高速的粒子撞擊穩定的原子核 (如 ^{18}O)，製造出不穩定的正子射出同位素 (如

^{18}F)，此不穩定同位素衰變過程中會產生帶正電荷的電子，稱為正子 (e^+)。正子在體內組織行進約 2.5 mm 距離後，與帶負電荷的電子撞擊後發生互毀作用 (annihilation)，產生一對能量 512 keV、180 度相反方向的伽瑪射線 (γ ray)，正子掃描儀之晶體 (crystal) 以偶合 (coincidence) 方式偵測成對的伽瑪射線，經轉變成為可見光，由光電倍增管接收處理，再由精密電腦之影像再造，產生高敏感度與高解析度的影像。正子造影的解析度約為 4 mm。

臨床上最常使用的正子藥物是利用正子射出同位素氟-18 (^{18}F) 結合去氧葡萄糖，產生 [^{18}F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)。氟-18 半衰期約 109 分鐘。此葡萄糖異構物 (FDG) 進入組織後，不會形成肝糖或氧化成為水與二氧化碳，而積聚在惡性腫瘤細胞裡。因惡性腫瘤的葡萄糖代謝率比正常組織高，因此 FDG 的攝取比正常組織高，而能夠顯現出熱區 (黑點) 而顯影。惡性腫瘤細胞能否攝取 FDG 或其攝取率的高低與細胞膜上葡萄糖載運體 (glucose transporter) 量及表現 (expression)、葡萄糖分解 (glycolysis)、己糖激酶 (hexokinase) 增加、及葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase) 降低有關。

二、正子斷層掃描

正子造影是生理功能及代謝性影像檢查，而超音波 (ultrasound)、X 光電腦斷層掃描 (CT)、磁共振造影 (MRI) 是解剖及結構性影像，兩者相輔相成。近年有 PET 與 CT 結合的儀器問世，稱 PET/CT，可以輔助正子造影所呈現病灶在解剖位置上的定位困難，可謂完美的結合。結合 MRI 的 PET/MR 也研發中，不久將問世。

正子造影對腫瘤偵測的敏感度約 8–10 mm，太小的腫瘤、瀰漫性 (diffuse) 而未成腫塊、腫瘤長在泌尿道系統內或旁邊、密度低 (low density)、及惡性度的腫瘤不易偵測，例如肺泡細胞癌 (bronchioalveolar carcinoma)、分泌黏液為主的腫瘤 (mucin producing tumor) 會發生假陰性結果。至於炎症 (inflammation) 及感染 (infection) 因為病理生理機轉與癌症相似，會有假陽性結果，例如一般感

染或發炎、手術後不久的組織炎症反應。以胸腔為例，縱膈腔內及肺門旁淋巴結常見炎症反應，肺內結核及隱球菌感染，會有如肺癌的顯像。另外，組織病理診斷為良性病灶的腫瘤有時也會有陽性反應，這種狀況並非不常見，或許是因為這些腫瘤的血流及代謝增加有關，也可能它們是癌症前期，有待觀察研究。病灶對葡萄糖的攝取率是可以用半定量方法計算得到，稱為 SUV (standard uptake value)。

$$Ki \text{ (tumor glucose use)} \approx \text{tumor tissue concentration (t)} \div (\text{dose injected} \div \text{body weight}) = \text{SUV}$$

許多研究嘗試利用此數據及兩不同時間影像 (dual time imaging, early 及 delayed) 之兩 SUV 數據差來分辨良性或惡性病灶，雖有一些正面的報導，因為數據重疊性高，目前認為用這方法並不盡理想，因此有時需要影像判讀經驗，借助詳細詢問臨床病史、實驗室及其他影像學檢查、甚至組織病理片才能得到最後診斷。

三、臨床應用

經過多年來的研究，PET 證實在腫瘤疾病的臨床應用有絕對的價值。雖然儀器與藥物昂貴，經評估其對整體醫療的貢獻，因可以減少許多不必要的醫療花費，符合經濟效益 (cost-effective)，因此美國醫療保險及國內健保給付項目有肺癌、乳癌、大腸癌、頭頸部癌、惡性淋巴瘤、黑色素細胞癌、食道癌、子宮頸癌。健保對於何時使用它仍有一些新規範，例如：利用 CT 或 MRI 無法正確診斷時及要做放射線治療前後之評估。其他癌症如胰臟癌、卵巢癌、甲狀腺癌、骨及肉瘤等也有特定價值，但不在保險給付範圍。

PET 在腫瘤疾病的臨床應用包括：(1) 正確的診斷原發或復發腫瘤：如圖 1 及圖 2 所示，早期診斷可避免重複使用解剖結構性影像，在癌細胞散佈前以予摘除。病患經治療後腫瘤標誌持續升高而無法找到復發部位時，利用正子造影全身篩檢不失為最好方法。(2) 確實決定癌症分期 (staging)，以利

胰臟癌

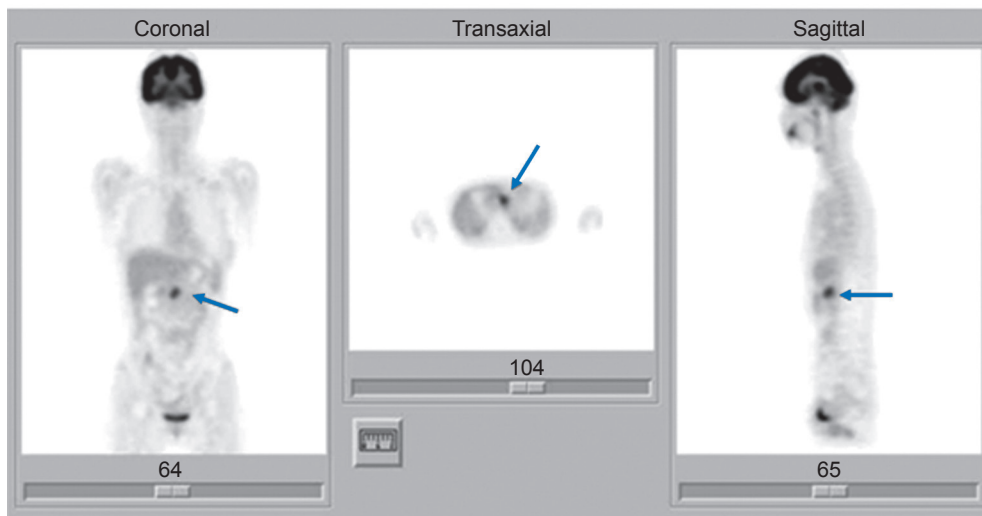


圖 1. 病患因血清內腫瘤標誌 CA-199 不正常增高，經 PET 全身掃描偵測到腹部正上方有一個高葡萄糖 (FDG) 攝取的病灶，證實是胰臟癌。

適當的治療：如圖 3 及圖 4 所示，由於正子造影全身檢查的敏感度及特異性高，使得患有肺癌、乳癌、大腸直腸癌及惡性淋巴瘤之病人，有百分之三十到四十病人因此而改變其原預定的治療方式，當中約三分之二病人癌症分期的嚴重度增高 (up stage)，三分之一病人的分期降低 (down stage)。(3) 評估癌症治療的效果：如圖 5 及圖 6 所示，可以告知治療前後腫瘤組織的活性，腫瘤是仍存活或已壞

死、選擇的治療方式或藥物是否有效、要不要改變藥物，對於放射治療後腫瘤周圍水腫及癒痕組織也可做鑑別診斷。(4) 癌症預後的評估：腫瘤細胞對於葡萄糖的攝取率高低 SUV 與細胞代謝及增生 (proliferation) 有關，因此可評估惡性度及患病後預後。

正子造影剛問市時，日韓及國內普遍應用於健康人癌症篩檢，根據已發表之文獻報告，在健康檢查的人中被發現患癌症的比率約 1.5%–2.0%，有癌症而沒偵測到的假陰性約有 40%–50%，假陽性的比率可能更高，但沒有完整文獻數據。目前仍有一些醫院做健康人癌症篩檢，但附有一些其他配套檢查，醫界贊成及反對都有，但畢竟它是帶輻射線及高價位的檢查，尤其是 PET/CT，筆者認為使用於有癌症病史及患病高危險群病人較適當。

檢查前病患至少應禁食 6 小時，檢查前避免運動。受檢者若前日已得知是糖尿病患，需要盡量延長禁食時間或先注射胰島素降低血糖。注射正子藥物 FDG 後，受檢者應靜躺於安靜處約 45 分鐘，讓 FDG 在腫瘤細胞內充分積聚，而正常組織內 FDG 充分排除，病灶與正常組織在影像中才能有強烈對比，以利影像判讀。休息時間內不可說話、不可走動、告知受檢者需放鬆心情，防止肌肉過度攝取 FDG。一般檢查由頭部到大腿上三分之一，有時要做到腳部，所花時間因不同儀器而異。如果要針對特定器官做局部檢查或分辨病灶之良惡性，可在餐

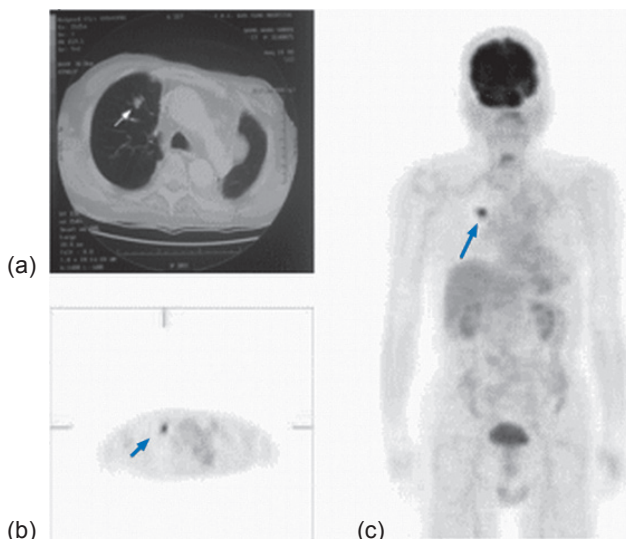


圖 2. (a) 病患患有左側肺癌，已經手術切除。追蹤期間電腦斷層掃描發現右肺有一無法分辨的結節腫塊。(b) 及 (c) PET 發現此結節腫有高葡萄糖攝取，證實是轉移病灶。

食道癌 Coronal view

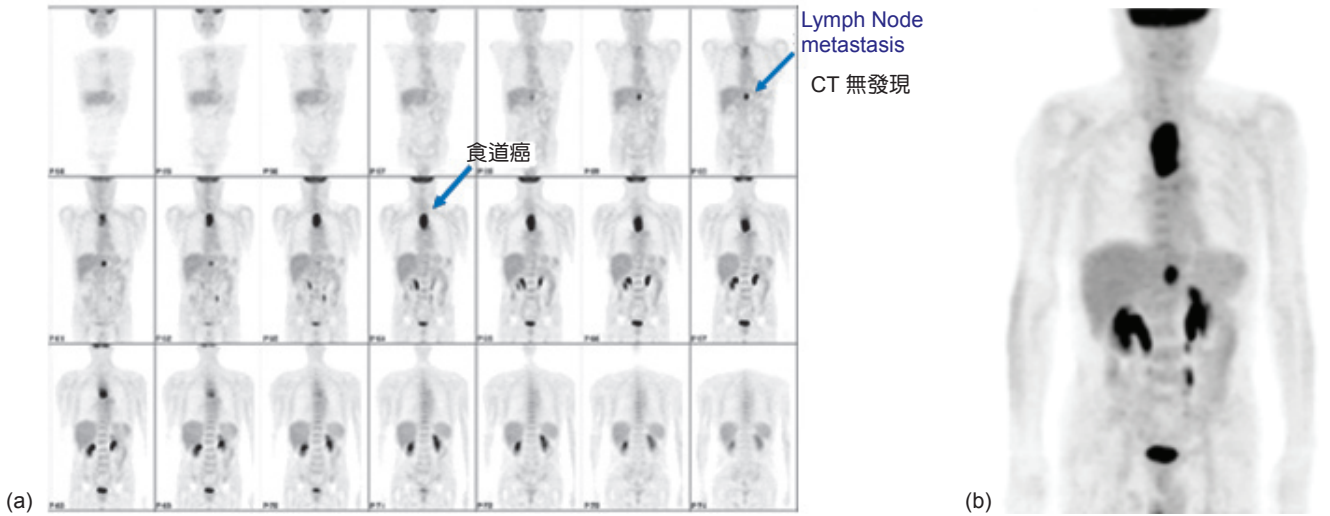


圖 3. (a) PET 造影的冠狀切面圖。食道癌病人手術前經全身 PET 檢查發現有一個上腹部淋巴結轉移。(b) PET 的 maximal intensity projection (MIP) 三度空間影像。此結果對於治療前分期有絕對價值。

後加做所謂延遲掃描，通常在注射 FDG 藥物後 3 小時做。當病灶的位置在股盆腔內或泌尿道系統，可能需導尿或沖洗。懷疑胃腸道病變時需加做「餐號掃描」，利用胃撐大及腸子蠕動，觀察病灶變化做確診。



圖 4. 子宮頸癌病人 PET 全身掃描發現全身多處淋巴結轉移。包括左側腋下、左側頸部、左側鎖骨上、左側上縱膈腔內及肺、兩側腹部主動脈旁、左側腸骨動脈旁及左側鼠蹊部淋巴結轉移。

影像經重組分析，有全身 360 度旋轉立體影像 (maximal projection imaging, MPI) 及不同切面 (coronal, transverse, sagittal) 圖像，切面厚薄可由影像判讀的醫師決定。一般用肉眼看影像，察覺病灶即可，臨床需要時要計算 SUV。當病灶的位置定位有困難時，借助 CT、超音波或 MRI 的幫忙，尋找相關位置。目前普遍使用 PET/CT，如圖 7 所示，定位上已經沒有困難，也可增強 PET 在一些特定偵測率較弱的器官 (如泌尿道系統及腦部) 之診斷率。

受檢者接受到的輻射線劑量有多少？一次 FDG-PET 檢查約接受 6–10 毫西弗 (mSv)。此劑量約等於一次 X 光上腸胃道攝影 (upper GI series) 或一次腎盂攝影 (IVP) 相當。因正子檢查用同位素半衰期短，輻射線劑量相對較低，對人體不會有傷害。PET/CT 之輻射劑量就高很多。

四、展望

近代分子影像學將發展以正子同位素結合研發中的各種生物標記 (biomarker)、新藥、受體 (receptor)、血管新生 (angiogenesis)、細胞凋零 (apoptosis)、基因探針、幹細胞等，經靜脈注射入體內，以掃描儀 (PET 或 PET/CT, PET/MRI 正研

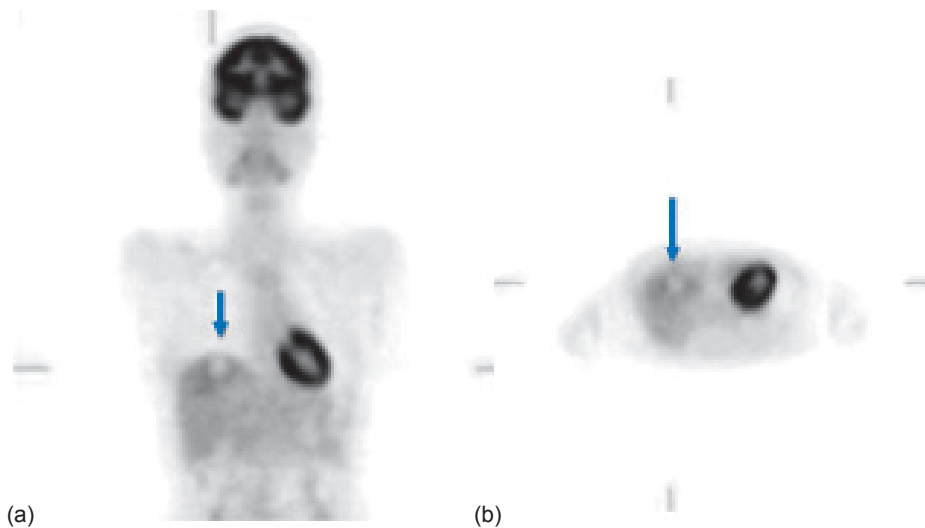


圖 5. 大腸癌病患，併有肝臟轉移病人。肝臟轉移病灶經動脈栓塞 (TAE) 治療後，此病灶呈現無葡萄糖攝取 (冷區)，表示腫瘤細胞已經壞死。(a) 冠狀切面圖，(b) 橫切面圖。

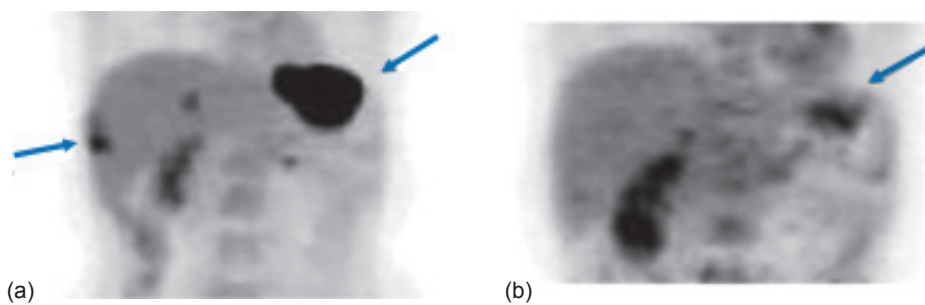


圖 6. (a) 胃間質細胞瘤 (GIST) 病患，治療前發現胃有很大腫瘤併有肝轉移。(b) 經化學治療後胃部腫瘤縮小，肝臟腫瘤消失。

發中) 偵測體內之病變。掃描儀可以是臨床人體造影使用，也有實驗動物用的正子掃描儀 (micro PET/CT)。PET 銜接基礎研究、臨床試驗與臨床應用，為新藥研發、新診斷方法、個人化疾病診療提供利器，是轉譯醫學的重要工具。

參考文獻

1. 陳遠光, 高潘福編著, FDG PET/CT 在癌症的應用, 台北: 力大圖書 (2009).
2. Y.-K. Chen, C.-T. Su, K.-H. Chi, R.-H. Cheng, S.-C. Wang, and C.-H. Hsu, *J. Nucl. Med.*, **48**, 8 (2007).
3. Y.-K. Chen, Y.-L. Chen, R.-H. Cheng, C.-L. Yeh, C.-C. Lee, and C.-H. Hsu, *Nucl. Med. Commun.*, **28**, 117 (2007).
4. C.-H. Hsu, P.-L. Liew, W. Wang, T.-K. Leung, and K.-M. Yang, *Acta. Radiologica*, **49**, 949 (2008).
5. C.-J. Lee, C.-H. Hsu, C.-J. Tai, and S.-E. Lin, *Acta. Oncologica*, **47** (6), 1165 (2008).
6. C.-H. Hsu, C.-M. Yang, T.-J. Lee, F.-P. Lee, C.-M. Lee, and Y.-H. Lin, *Acta. Oto-Laryngologica*, **127**, 1118 (2007).
7. C.-J. Tai, C.-H. Hsu, J.-F. Chiou, C.-H. Wu, and S.-E. Lin, *Acta. Oncol.*, **46**, 1030 (2007).
8. Y.-K. Chen, Rayleigh P.-Y. Chiang, and C.-H. Hsu, *Clin. Nucl. Med.*, **32**, 260 (2007).
9. J.-D. Liu, C.-J. Tai, C.-C. Chang, Y.-H. Lin, and C.-H. Hsu, *Acta. Oncol.*, **5**, 750 (2006).
10. C.-H. Hsu, C.-H. Wu, and J.-S. Chu, *Clin. Nucl. Med.*, **31**, 51 (2006).
11. T.-J. Lee, H.-Y. Lou, C.-M. Lee, and C.-H. Hsu, *Clin. Nucl. Med.*, **30**, 760 (2005).
12. C.-H. Hsu, C.-M. Lee, and C.-F. Chia, *Clin. Nucl. Med.*, **29**, 452 (2004).

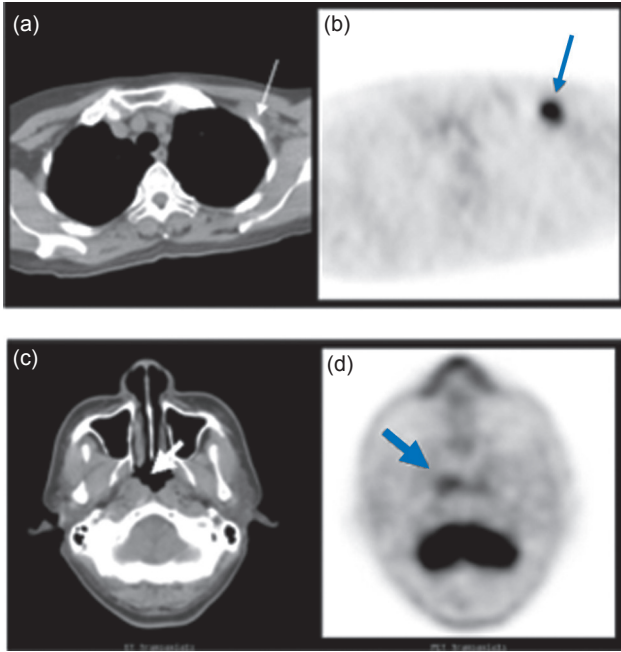


圖 7. 結合 PET 與 CT 的同步 PET/CT 影像能更清楚地看到病灶的解剖位置。(a) 及 (c) 是 CT 影像，(b) 及 (d) 是其相同位置的 PET 影像，可以清楚地看到解剖位置。

13. C.-H. Hsu, C.-M. Lee, F.-C. Wang, and C.-L. Fang, *Ann. Nucl. Med.*, **17**, 609 (2003).
 14. C.-H. Hsu, C.-M. Lee, and S.-Y. Lin, *Clin. Nucl. Med.*, **28**, 842 (2003).

15. C.-H. Hsu, C.-M. Lee, F.-C. Wang, and Y.-H. Lin, *Clin. Nucl. Med.*, **28**, 791 (2003).
 16. C.-M. Yang, C.-H. Hsu, C.-M. Lee, and F.-C. Wang, *Ann. Nucl. Med.*, **17**, 407 (2003).
 17. C.-H. Hsu, C.-M. Yang, and C.-J. Cheng, *Clin. Nucl. Med.*, **28**, 604 (2003).
 18. C.-H. Hsu, R.-S. Liu, C.-H. Wu, S.-M. Chen, and L.-S. Shih, *J. Formos. Med. Assoc.*, **101**, 459 (2002).



許重輝先生為中國醫藥大學醫學系醫學士，現任台北醫學大學醫學院醫學系副教授，附設醫院核子醫學科暨正子造影中心主任。

Chung-Huei Hsu received his B.S. in medicine from China Medical University. He is currently an associate professor of the School of Medicine at Taipei Medical University, and director of the Department of Nuclear Medicine at Taipei Medical University Hospital.



施崇鴻先生為國立陽明大學醫學院臨床醫學博士，現任台北醫學大學醫學院呼吸治療學系副教授兼任系主任。

Chung-Hung Shih received his Ph.D. in clinical medicine from National Yang-Ming University. He is currently an associate professor and chairman of the Department of Respiratory Therapy at Taipei Medical University Hospital.