

核醫正子攝影於癌症之偵測

曾凱元

台大醫院核子醫學部

過去 30 年來由於正子掃描儀發展費時加上 2-[^{18}F]fluoro-2-deoxy-D glucose (FDG; 氟-18 去氧葡萄糖) 之供應不普及, 正子掃描(PET Scan)在臨床之推展、應用相當遲緩。但是, 近年來, 正子掃描已經從研究的領域進入臨床應用的世界, 尤其在腫瘤醫學的範疇內更成了例行、不可或缺的一項非侵襲性(non-invasive)診斷工具。其快速成長有賴兩個因素, 第一, FDG 之生產與供應逐漸普及。利用 FDG 模擬葡萄糖進入細胞, 進行初步的糖代謝來觀察癌症細胞攝取、消耗額外葡萄糖的現象做癌症診斷的工作, 固然細胞增加葡萄糖代謝的現象也見諸少數良性組織, 但是, 仍最常出現於惡性腫瘤組織。其次, 正子掃描儀所拍攝到的影像品質不斷提高而且可以輕易取得腫瘤組織對葡萄糖代謝之半定量資料。使得正子掃描普遍應用於各種癌症之診斷、追蹤, 而且可以視病情的需要一再進行。

透過先進的正子掃描儀(PET scanner)以及 FDG 帶來的高反差(high-contrast)讓我們重新評估 CT 與 MRI 在腫瘤診斷上的地位, 尤其是有關腫瘤再發(經由代謝的變化而非體積的變化來判讀)與殘留組織之鑑別診斷上, 已超越解剖學之診斷而進入生物功能性診斷之領域。其中衝擊最大的要數肺癌、大腸直腸癌、淋巴瘤。近年來再加上與其他影像諸如 CT 的融合(image fusion), FDG 正子掃描更是如虎添翼。

癌症分期

對於一個癌症的病人而言, 決定怎麼治療之前首要工作便是判定到底腫瘤是局限性的還是已經轉移了。局限性的病變可以考慮手術治療而轉移的病變則應另行考慮他種或合併療法。這方面, FDG 正子掃描可以提供相當重要的建議。

雖然截至目前為止可以利用各種不同放射藥劑的正子掃描來偵測腫瘤的病變, 不過, 最常使用的是利用癌症細胞具有葡萄糖代謝增加的特性做掃描。因此, 與葡萄糖具有類似結構的 ^{18}F -FDG 便成了腫瘤正子掃描最常使用的放射性製劑了。首先, 腫瘤組織的血流量會增加, 經過血液輸送到腫瘤組織的 FDG 也就增加了。其次, FDG 會透過葡萄糖轉運體(glucose transporter; GluT)聚積在細胞中, 只要癌症細胞上的 GluT1 活化了之後, 透過 GluT1 吸收的 FDG 便增加了。一旦代謝旺盛的癌症細胞經由 hexokinase 之催化將它代謝成 FDG-6-phosphate 之後, 便停留在癌細胞內經由 ^{18}F 之衰變(decay)提供掃描造影所需的訊號。此外, 有些腫瘤細胞之 glucose-6-phosphatase 減少, 使得 FDG-6-phosphate 轉回 FDG 的機會減少。因此, 癌症細胞內聚積 FDG-6-phosphate 量的多寡與癌細胞對葡萄糖代謝的這些因素有關。從這裡看來, 聚積 FDG 應不是癌症細胞獨有的生化反應, 例如炎症組織內的 macrophage 也具有這些特性, 這在判讀掃描圖上要特別注意。至於正常組織, 如腦細胞有 GluT1, GluT3, 平滑肌與心肌細胞有 GluT1, GluT4, 大、小腸細胞有 GluT2, GluT5, 甚至於排泄 FDG 的腎臟細胞也有

Title: PET Scan in Cancer Detection

Author: Kai-Yuan Tzen, Department of Nuclear Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

Key Words: FDG, PET scan, PET/CT scanner, oncologic application

GluT2，這也就是為什麼這些正常組織也多少會攝取 FDG 的原因了。理論上腫瘤細胞或組織在造成身體的解剖變化之前早就呈現上述生化反應、代謝之異常，因此，利用 FDG 早期診斷這些發生代謝異常的腫瘤應該是可行的。

利用 FDG 進行正子掃描已經廣泛的應用在許多癌症的分期與病變之定位上。尤其對於癌症病患在進行化療或手術治療前的分期上更是少不了。此外，在腫瘤進行一個階段的療程之後如果擔心癌症可能再發，利用 FDG 正子掃描證實腫瘤是否存活的确切證據也能達到再分期(restaging)之效果。一般而言，惡性度高的腫瘤比惡性度低的腫瘤會吸收較多的 FDG。當然，就醫學的領域而言免不了仍有些例外。利用 FDG 正子掃描作腫瘤掃描的另一個好處是，可以進行半定量的分析。目前最常使用的一個參數是 SUV (Standardized Uptake Value)。簡單的說，SUV 是根據注射放射藥劑的活性多少依體重修正後再以身體之背景活性去除腫瘤內的 FDG 活性所得到的的一個參考值。基於上述同樣的原理，一般而言，腫瘤在治療之後如果有效的話會反應在 SUV 值的下降。一般而言 SUV 值之評估在腫瘤診斷、分期上並非必需，但是，在評估療效、預後與研究上卻是不可或缺的一項工具。例如在比較同型的腫瘤時，SUV 值愈高預後多半也較差。不過，在評估 SUV 值之時要考慮的因素還很多，包括腫瘤大小、腫瘤組成之均質性、注射放射藥劑的劑量、造影時間、血糖值、同一醫療單位的不同儀器、不同醫療單位，等都會影響所測 SUV 值。還有，別忘了，FDG 雖然類似葡萄糖但是不像葡萄糖可由腎小管再吸收，會從腎臟排泄，這是明顯與葡萄糖不同的地方。易言之，FDG 正子掃描只是利用 FDG 代表或預估腫瘤對葡萄糖的代謝能力，最可靠的比較應該是針對同一個病患在同一儀器、同一條件之下造影以比較治療的不同時期或在不同的臨床狀況下的比較值較為可靠。

以下就目前健保核可給付的各種癌症應用作說明。

肺癌

肺癌是惡性腫瘤當中死亡率最高的一種。

FDG 正子掃描在肺癌之偵測受到腫瘤大小、腫瘤細胞是否攝取FDG以及有無炎性病變(如肺結核)之影響。FDG 正子掃描對於 SPN (solitary pulmonary nodule)以及肺癌之術前分期業已證實可簡化整個的醫療作業流程並具有經濟效益。對於 SPN，目前大多數以FDG正子掃描時測得之 SUV 值大於 2.5 判定為惡性，診斷敏感度(sensitivity)約95-98%，特異度(specificity)約69-81%，準確度(accuracy)94%(相較於侵襲性的 transthoracic fine needle biopsy 準確度只有86%)。

早期肺癌(NSCLC; non-small cell lung ca)的治療優先考慮外科手術治療。因此，精準的分期在決定能否開刀上變得非常重要。相對於CT Scan根據淋巴結之大小大於一公分為判定遭受腫瘤侵襲之標準，對於縱膈或肺門淋巴結之診斷敏感度約67-75%，特異度約66-73%。FDG正子掃描之診斷敏感度約91-96%，特異度約78-86%。其實，更重要的是FDG正子掃描改變了臨床的期數(stage-migration effects)甚至處置的方式(therapy planning)。有一研究指出，針對IIIA-N2準備做化療的病患進行FDG正子掃描，造成30%病患期數上升，19%病患改變治療方式為 palliative treatment，這才是最重要的。易言之，FDG正子掃描之後判定的期數與未來之存活相關更高。同樣針對這些局部蔓延(locally advanced) IIIA的病患，有些學者在進行induction chemotherapy and or radiotherapy之後再做FDG正子掃描再分期發現對於原發部位病變其診斷敏感度約88-97%，但是對於縱膈淋巴結之診斷敏感度71%，特異度88%，則稍遜未治療者。也有學者研究指出不同部位之淋巴結反應不一，其原因不明。在induction chemotherapy and or radiotherapy之後引發縱膈淋巴結局部組織環境之改變以及放射治療後帶來之炎性反應，等等，都是影響FDG攝取量之因素。不過，整體看來FDG正子掃描之診斷能力還是優於CT掃描。

此外，如果縱膈淋巴結不攝取FDG的話，幾乎可以免除不必要的侵襲性的檢查，或許未來可以利用這點來避免不必要的開胸手術。這就是所謂高陰性期望值(negative predictive value)之價值。由於FDG正子掃描對於肺癌之遠、近轉移有

極高的診斷準確度，這些部位包括肝臟、腎上腺、腦與骨骼，除了腦部的偵測還有待提升之外，許多國家已經將FDG正子掃描列入肺癌治療前必須的一項例行檢查。對於肺癌再發(recurrence)病變之偵測，FDG正子掃描比CT掃描更為正確。

大腸直腸癌

大腸直腸癌之五年存活率約低於60%。當大腸直腸癌診斷出來之後，其存活率由有無肝臟、肺臟、局部或遠處淋巴腺轉移來決定。FDG正子掃描有助於肝臟、肺臟轉移之偵測。如果幸運肝臟、肺臟之轉移可切除的話，則可提高存活率。術前加入FDG正子掃描診斷肝臟轉移之敏感度約88-91%遠高於CT scan之38-72%。

術前的分期加入FDG正子掃描的資料後更加準確，尤其約有42%的病例會因而改變分期，其中20%期數下降，80%期數提升。22-32%的病例會因而改變治療的方法，其中約三分之一轉為手術療法，三分之二避免手術療法。不過，要注意大腸之炎性病變，諸如：diverticulitis、fistula、膿瘍，都會影響FDG正子掃描的判讀。另一方面，對於診斷局部淋巴結之轉移，CT或FDG正子掃描的診斷效果都不理想，約只三成左右。

大腸直腸癌再發的機率相當高，術後兩年內高達三分之一。在評估再發病變時血中CEA值之系列測定是一項重要的指標，其敏感度約59%，特異性約84%，但是更重要的是到底再發的病變是否局限於可以再以手術治療的範圍內。傳統的做法多半依賴CT檢查來判定是否可以手術治療，但是CT掃描認定是局限性的再發病變後來證實大約只有25%是正確的。至於CT懷疑是肝臟單發性轉移的，由於FDG正子掃描可能發現多發病變或者肝臟以外的病變，使得不到一半的病例可手術治療。至於腹膜、腸繫膜、淋巴結的病變往往是CT scan的死角。肺轉移之偵測兩者倒是差不多。

研究分析指出對於大腸直腸癌之再發病變FDG正子掃描診斷之敏感度約95-99%，特異度約64-88%。而連帶造成治療方式的改變者佔25-34%的病例，甚至也有研究報告有高達50%的結果。在這方面，FDG正子掃描優於CT掃描。此外，不要忘記FDG正子掃描是全身掃描，對於一些無法

預知的部位或不常發生部位的病變也可偵出，而CT scan常常都是針對身體某一部位，尤其是腹部或骨盆腔部位作掃描。

Mucinous adenocarcinoma是不利FDG正子掃描診斷的細胞類型，偵測之敏感度約僅41-58%。

淋巴瘤

淋巴瘤包含了組織學上極大範圍的一種惡性腫瘤，其預後與腫瘤細胞之功能、形態有關之外還與臨床之期數(連帶的治療的方式、反應)有關，例如何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)療效已高達80-90%，而非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)之死亡率卻是前者的14倍之多，可說相當複雜。傳統上，淋巴瘤之診斷、分期都是基於CT scan以及MRI再加上核子醫學之Ga-67 scan。然而，大部份的淋巴瘤會吸收葡萄糖。因此，不論是單獨的或成堆的淋巴結病變，甚至軟組織、骨髓病變都會吸收FDG而可以在正子掃描上診斷出來，更何況FDG正子掃描通常是全身掃描更方便於尋找全身病變之需求。更進一步看，所謂的cellular burden靠FDG正子掃描來評估應該會比CT或MRI更精準，因此，這項利器應該好好的運用以助於病情之改善，尤其是新的PET/CT Scanner更能發揮效益。

比起過去30年來傳統核醫學利用Ga-67 scan所得到豐碩的成果，FDG正子掃描除了價格較高之外所有銻-67掃描之優點都具備了，包括疾病的範圍、嚴重度、偵測再發病變、期數再評估、區分病變是否仍然存活、療效追蹤，等。加上檢查的時辰可以從好幾天縮短為半天以內，病患也更舒適。加上儀器之精進，其診斷之敏感度與準確度遠高於銻-67掃描，尤其是腹部與骨盆腔之病變為然。

整體而言，FDG正子掃描診斷之敏感度約79-99%，特異度100%。橫隔膜以上部位，FDG正子掃描比CT scan好，但是，橫隔膜以下部位則差不多。有學者指出FDG正子掃描改變了14-25%病患之處置方式，另外有學者報導有7-12%病患在做過FDG正子掃描後期數下降。由於正常骨髓與化療或放療後被活化的骨髓都會攝取FDG，因此，判讀上多少會有些困擾。化療後的追蹤是FDG正

子掃描在淋巴瘤應用上很重要的部份，1999年一篇比利時的研究指出如果治療後原先病變消失也不再攝取FDG表示病情得到控制，而且，顯示預後最好。其次是還有殘留腫瘤組織存在不過並不會攝取FDG，最遭的是還有組織存在又會攝取FDG。這就是臨床上所謂 uCR/CRu(uncertain Complete Response/Complete Response unconfirmed) 的殘餘組織的判斷。這方面FDG正子掃描也是目前為止最可靠的一項診斷工具。

有研究指出，FDG正子掃描的結果比IPI (International Prognostic Index)更能預知長期PFS (Progression-Free Survival)與OS (Overall Survival)之結果。這也就是其陰性期望值高(98%)的一個應用。FDG正子掃描在淋巴瘤之診斷也不能說盡善盡美，對於低惡性度腫瘤之偵測就是其限制之一，一般而言，低惡性度腫瘤之FDG攝取率也較低。因此，如果要確認療效的話，最好還是要有一個治療前的掃描來做比較。

黑色素瘤

一般而言皮膚的黑色素瘤(melanoma)越厚的話其預後越差。然而，皮膚黑色素瘤的轉移往往很快又很難預料，即使是薄的黑色素瘤(小於1 mm 厚)也有15%的機率發生轉移。根據2001年最新版的AJCC (American Joint Committee on Cancer)分期辦法，在第三期病患之細分當中轉移淋巴結之數目將列入考慮，也就是說轉移淋巴結的數目與預後有關。

2001年美國保險給付全面開放有關黑色素瘤診斷、分期與再分期之使用。事實上，除了FDG正子掃描之外並無任何一種單一的檢查方法可以涵蓋各種局部或遠方組織、器官之轉移病變而達到準確分期的要求。研究指出，就局限性的原發病變之初次診斷而言由於局部淋巴結受侵犯之數量不多而且體積也小，因此，FDG正子掃描在找尋局部淋巴轉移之價值有限。FDG正子掃描在黑色素瘤第二期或者以上的病變的診斷已經證實有臨床效用。學者指出大約有三分之一以上的病患如果沒有加上FDG正子掃描的話他的分期結果便不夠正確。精確的診斷可以避免不必要的手術。有一篇針對黑色素瘤第三期病患之研究指出FDG

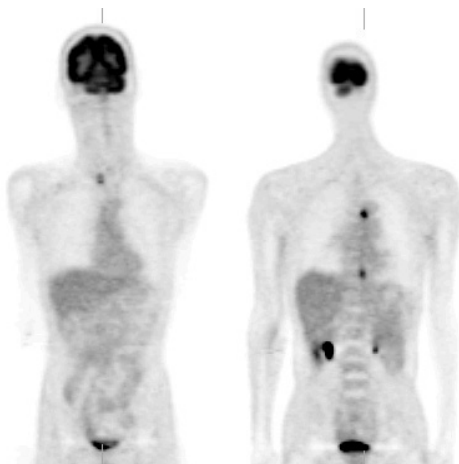


圖一：63 歲女性，四個月前右側腳跟部位黑色素瘤，手術切除，最近發現右側鼠蹊部淋巴結腫大，針刺組織顯示黑色素瘤細胞。FDG 正子掃描顯示再發部位除鼠蹊部之外還包括肝臟、脾臟(上圖)以及右膝部(下圖)。

正子掃描可以在20%的病患身上找出更多的病變出來，而造成15%病患治療上的改變。另一篇論文更指出FDG正子掃描比CT scan的敏感度高40%，其他研究也有類似的結論。總之，FDG正子掃描在黑色素瘤病患的使用上最重要的就是用來尋找未知的轉移病變，這包括剛診斷的病患懷疑有遠處轉移；手術治療過後的病患懷疑以遠處轉移的病變呈現再發的病情；已經證實有遠處轉移之病患在治療後要進行再分期以規劃進一步的內科或外科治療(圖一)。在1993-2003的10年間至少有七篇論文證實在那些可能有轉移病變的高危險群病患，FDG正子掃描是偵測遠方轉移病變最準確的檢查工具。在黑色素瘤病患之掃描判讀過程當中要注意的是切記要配合臨床資料來判讀。如此可以提高陽性期望值(positive predictive value)並減少偽陽性率。

頭頸部腫瘤

頭頸部腫瘤基本上是局部區域性的病變，它對於FDG的攝取率可以提供另一個有關腫瘤生長以及侵襲性的生物學上的特徵。學者之研究指出SUV值越高，治療之預後越差。局部或遠部轉移則是另一個不利存活的因素。FDG正子掃描在頭



圖二：55 歲男性，兩年前喉癌 T1N0M0，進行化療與放射治療。一年半後局部再發，再半年發現食道癌。FDG 正子掃描顯示再發部位有放射活性增加(左圖)，另外食道近端及遠端各有一病變(右圖)。手術證實為分化不良型鱗狀上皮癌。

頸部腫瘤病患常常可以診斷出未曾預料到的第二種癌症(圖二)，有的研究指出可高達18%。其他學者也指出關於原發腫瘤以及淋巴結受到腫瘤轉移之分期(nodal staging)上FDG正子掃描也比CT, MRI, 超音波等好很多，其敏感度約86-100%，特異度約69-87%，比CT scan的敏感度約67-82%，特異度約25-56%要高。近年來PET/CT使得診斷又更正確了。

這幾年來國內在使用FDG正子掃描在鼻咽癌之研究上有了不少文章發表。2003年台大發表在Cancer的研究指出在治療後殘餘或再發病變之診斷上FDG正子掃描優於MRI。FDG正子掃描之敏感度100%，特異度93.4%；MRI之敏感度61.9%，特異度43.5%。2005年長庚發表在J Nucl Med的研究指出針對臨床M0期的病患進行FDG正子掃描發現轉移病變的敏感度為100%，特異度為86.9%。2005年台大發表在J Nucl Med的研究指出在治療後的病患進行FDG正子掃描發現再發、轉移病變或另一種癌症的敏感度為92%，特異度為90%。2005年長庚發表在Eur J Nucl Med Mol Imaging的研究指出針對未經治療的病患進行FDG正子掃描發現下頸部淋巴結與局部區域性轉移病



圖三：58 歲女性，四年前右側乳癌術後經化療、荷爾蒙治療，腫瘤標記上升。FDG 正子掃描顯示縱膈再發。

變的診斷能力高於MRI，而額外增加延遲相的掃描並不會提高原發或轉移病變之診斷率。2005年台大發表在Eur J Nucl Med Mol Imaging的研究指出針對經induction chemotherapy治療的局部區域性病變但無轉移之病患進行FDG正子掃描發現重新分期的結果可以用來準確的預估其預後。

乳癌

目前醫界把乳癌視為全身性的疾病。針對可疑的原發性病變FDG正子掃描診斷之敏感度約80-100%，特異度約75-100%。前者受到腫瘤大小以及是否為原位癌之影響。由於還有許多其他的診斷工具可以使用，因此，FDG正子掃描在原發病變診斷之重要性並不特別明顯。少數幾個研究指出高的FDG攝取率與存活率較低有關。至於腋下淋巴結之侵犯也類似，受到淋巴結數目、病變大小以及組織形態之影響，雖然診斷之敏感度約57-100%，特異度約66-100%，仍不建議取代目前其他例行的分期方法。不過，作為補充性的用途倒是可以的。

FDG正子掃描在乳癌診斷之角色主要是針對再發以及遠部轉移的病變。局部區域性的再發部位包括胸腔壁以及鎖骨上淋巴結，都有不錯的結果。內乳(internal mammary; IM)淋巴結以及縱膈淋巴結(圖三)是兩個常被忽略的區域。有研究指出，FDG正子掃描也可偵測出比CT scan偵測出更

多一倍的病變，敏感度85%，特異度90%相較於CT scan之敏感度50%，特異度83%。全身掃描尋找轉移病變就更不用講了，FDG正子掃描通常比CT或MRI能找到更多的癌症病變，包括淋巴結以及骨骼(包括局限於骨髓內或純粹蝕骨性)病變。診斷之敏感度約80-97%，特異度約75-94%。因而對於治療方針之確定有相當的影響。由於FDG正子掃描與骨掃描之間互有特長，因此，建議兩者都要做以求得最高之偵測率。

針對轉移性的病變可以考慮手術治療、放射治療、化學治療以及荷爾蒙治療，因此，在治療後之早期可以利用FDG正子掃描進行精確的定位與分期，看腫瘤對於治療是否有效，考慮要不要及時改變其他的治療方法。研究指出約有32-58%的病例因而改變治療方法。

食道癌

由於食道本身的擴張性，在疾病的早期常常是沒有症狀的，等到病變蔓延開來才診斷時往往又晚了，食道癌算是相當難纏的一種癌症。受限於臨床診斷工具無法精確的區分哪些是可以治癒的，哪些是無法治癒的，以致往往在手術切除原發病變，甚至連帶進行切除淋巴結之後往往還會發生局部或遠方再發病變。目前一般認為對於那些可以切除的病變，先行 neoadjuvant chemoradiotherapy 再進行手術治療比其他的方法都要好。有研究指出這種治療後SUV值下降35%以上的表示該項治療有效。因此，在進行治療之前要做準確的分期診斷。

在原發腫瘤(T)之分期上FDG正子掃描之敏感度約95-100%，CT scan則約81-92%。對於那些只限於黏膜層的病變，顯得無能為力。局部淋巴結(N)是否受侵與預後以及如何選擇適當的治療有關。FDG正子掃描之敏感度約22-76%，特異度約78-100%，CT scan之敏感度則約0-87%，特異度約73-100%。至於食道內視鏡超音波之敏感度則比FDG正子掃描高。遠方轉移(M)病變之診斷在選擇手術根治上有決定性的作用，最常見受犯器官包括肝臟、肺臟以及遠處淋巴結。FDG正子掃描之敏感度約69-77%，特異度約90-93%，CT scan之敏感度則約41-46%，特異度約69-83%。食道內

視鏡超音波之敏感度約42%，特異度約94%。FDG正子掃描因而造成之期數提升約有12-15%，下降的約7%。有些研究指出SUV值大於7預後不好。

目前認定FDG正子掃描與CT掃描、食道內視鏡超音波共同進行造影分期檢查，最重要的目標是偵測出潛在性遠處轉移的病變，並且協助決定如何能以侵襲性最低的手段進行組織確認的工作。當然，遠處器官之再發也可考慮使用FDG正子掃描來尋找。

總結以上所述，雖然在不同的癌症，不同的族群組成，進行FDG正子掃描帶來的病人醫療照護上的改變大致可以用一個數字代表，30%。

療效評估

傳統上以CT scan在治療前、後之掃描圖做腫瘤大小或體積的改變來評估療效，至於所謂subclinical的指標則付諸闕如。然而，一個腫瘤從接受治療產生療效而表現在大小的變化上，少則數週多則數月才能顯示出來。如果要經歷數月治療才能判定無效，已經要承擔不良的副作用了。此外，治療之後組織發生的水腫以及疤痕組織取代腫瘤組織也會造成體積縮小的效應大打折扣。因此，需要在治療之後早期進行療效評估。

由於FDG只聚積在活的組織，不會聚積在壞死或纖維化的組織，因此，治療後殘餘之組織如果攝取FDG一般皆認為仍有活的組織存在，也是預後不好的徵兆。越來越多的研究報告指出腫瘤在治療後吸收FDG的放射活性變化可用來區分有效的(responder)與無效的(non-responder)族群以進一步預測預後。對於那些有效的(在追蹤的FDG正子掃描上可見到放射活性明顯的下降者)，繼續同樣的治療或加以強化療程；對於那些無效的則停止治療或作其他的選擇以減少醫療資源之浪費。腫瘤對於FDG之代謝變化比體積之縮減更早出現。

有研究指出早在化療之後45分鐘就可見到有效的反應出現在FDG之攝取量減少，有一篇日本人的研究指出惡性淋巴瘤病患在治療後一天就有SUV值下降45%的反應。就肺癌而言，目前大多

數機構以SUV值下降20%為發揮療效之基準。下降程度超過20%者平均存活時間以及後來病變蔓延所需時間都較長。因此，雖然CT與FDG正子掃描都可用於預測存活，但是，FDG正子掃描比CT更為可靠。在頭頸部腫瘤、乳癌、大腸癌都有類似的發現。至於治療後多久照相才不會浪費醫療資源(太早照)又不會錯失判斷療效的契機，尚未有一共識。就乳癌而言治療有效的族群在治療後8天就可見到SUV值下降，無效的族群則否。就淋巴瘤而言，一些先進的單位指出7-10天就應該做，不過，一般都建議在2-3週左右。有研究指出治療後6週得到的結果比治療後1週得到的結果與長期追蹤所得之預後有較高的相關性。許多論文指出一般腫瘤通常在1-3週內就可見到攝取下降。至於少數腫瘤在緊接治療後幾週內反而出現FDG異常增加的(在4-5週之後下降)乃是因為腫瘤細胞死亡後吸引macrophages聚積吸收FDG造成的。

就肺癌而言，治療後愈早知道療效愈好，因為可以儘早放棄副作用大又昂貴的第一線用藥，改用第二線用藥。放射治療後的反應也可以利用FDG正子掃描反映出來，凡是對於放射治療有抗性的完全看不出FDG代謝之變化。以腦瘤為例，對比劑強化的(contrast-enhancing)部份會聚積FDG表示腫瘤細胞是活的，不會聚積FDG的部位表示細胞壞死。要注意的是，影響腫瘤治療後攝取FDG的因素很多，而且每一種腫瘤細胞對於化學療法的反應也不相同，因此，絕對要小心判讀。未來，在許多多中心研究各種化療組合的療效時，FDG正子掃描絕對是一項不可或缺的指標。即使在治療前沒有做正子掃描，也可以從治療後的正子掃描得到有關預後的可靠訊息。因此，根據FDG正子掃描的資料來調整治療的方法應該是可行的。時間越晚越準確但是臨床價值就越低。

未來發展

任何腫瘤的生物特性都是無法預知的，光憑一項指標—葡萄糖攝取與代謝就想完全掌握腫瘤的診斷、分期、預後、療效，不啻以管窺天。更何況腫瘤的反應也隨著療程的不同時段而有不同的反應。如果未來能用正子掃描在治療前就分類

或篩選合適的病患來作適當的治療就更完善了。因此，FDG正子掃描在腫瘤的研究上還有許多問題有待我們探討。

近五年來推出的PET/CT掃描儀主要仍應用於癌症領域，它改進了原先正子掃描儀的不足，使得造影的時間大幅縮短(縮短25-40%)，減少受檢者候檢的時間，病變定位，分辨正常組織以及淋巴結定位更為清晰，使得疾病之分期更加精準，可以選擇腫瘤組織內進行切片的部位，以及挑選容易進行組織切片的部位，比起目視法與CT掃描比對更為精確。過去令我們頭痛的頭頸部、縱膈肺門、骨盆腔下部及腹腔等部位淋巴結的定位困擾將逐漸消除。是否為正常組織或炎症組織之攝取也能獲得確認(增進特異度)。在肺癌之研究上還指出對於胸壁之侵犯、是否為atelectasis，得到確認。在大腸直腸癌再發之重新分期上也能發揮效果，對於病變所在部位之不確定性可以減少一半。有學者比較PET/CT與全身MRI在腫瘤診斷之比較，他發現相較於PET/CT對TNM分期的準確度為77%時全身MRI只有54%；T分期的準確度為80%時全身MRI只有52%；N分期的準確度為93%時全身MRI只有79%。由於PET/CT已是目前發展之趨勢，未來PET/CT更為普及並將開發新的臨床用途，包括協助放射治療計畫(therapy planning)在內。

各種腫瘤，甚至某一腫瘤之各個部位皆有不同的生物、病理特性，應該針對不同之特性給予不同的放射製劑作為造影之基礎，甚至由而作為未來藥物治療(targeted therapies)發展之支柱。其他正子放射性同位素，包括 ^{11}C ， ^{13}N ， ^{15}O ，可以標記在不同的放射藥劑進行腫瘤之正子掃描。 ^{18}F 也可標記在FDG以外具有潛力的放射藥劑上。前者之優點在於標記之過程比較容易，但是半衰期太短，不適合運送到其他醫院使用；後者之優點在於可以提供鄰近擁有正子掃描儀之醫院使用，不過其標記之技巧較為困難。

腫瘤細胞也跟正常細胞一樣需要吸收、使用氨基酸進行腫瘤組織的蛋白質代謝。早期曾利用 ^{11}C -methionine進行腦瘤，頭頸部腫瘤，肺癌，乳癌之正子掃描。要注意methionine有可能聚積部份在唾液腺，使得在頭頸部腫瘤之應用上打個折

扣。至於用 ^{18}F 標記的FET(O-(2-Fluoroethyl)-L-tyrosine)或FMT(L-3-Fluoro- α -methyl tyrosine)也有學者用於腫瘤作正子掃描。甚至在檢查的過程中加上某些引起癌症細胞增加吸收這些氨基酸製劑的因素，例如預先給予tryptophan (trans-stimulation)，也許可以提高FET未來成為下一個腫瘤掃描製劑的可能性。

^{11}C -choline或 ^{18}F -choline針對氨基酸之攝取與代謝，且與細胞膜 phospholipid的合成有關。文獻上有許多前列腺癌方面研究之文章。

^{11}C -thymidine及其衍生物可用於探討腫瘤細胞增生過程當中DNA合成之狀況。其攝取與代謝，仰賴thymidine kinase 1(TK₁)活性進行phosphorylation，不過，其代謝之過程並不單純，因此，影像之判讀要小心。有些腫瘤組織在cytostatic化學藥劑治療之後顯示不會攝取 ^{11}C -thymidine，卻仍保留FDG的攝取，這代表細胞增生的能力受到了抑制，那麼也就可以用來評估療效而不必單純仰賴FDG正子掃描了。有學者指出腦瘤依據惡性度之不同攝取 ^{11}C -thymidine的速率也有差異。1998年以 ^{18}F 標記之FLT (3'-deoxy-3'-fluorothymidine) 替代 ^{11}C -thymidine造影。研究顯示，以FLT作為腫瘤增生潛能之掃描試劑比FDG更敏感，因為FLT與S phase細胞比率相關，為細胞生長的指標。不過，正常骨髓與肝臟也會攝取，使得FLT在這兩個部位轉移病變之偵測上較為遜色。

至於與腫瘤的接受體(receptor)較有關係的則是 ^{18}F 標記之estradiol (16 α -[F-18]-fluoroestradiol-17 β ; FES)在乳癌之應用。一方面可用於追蹤Tamoxifen之療效，FES攝取越高療效越好。FES在腫瘤內的分布並不均勻，在不同的轉移病變之間強度也不同，乳癌組織內FDG與 ^{18}F -estradiol之聚積量常互為消長。

不管是正常細胞也好，癌症細胞也好，都需要充足的氧氣與養分供應，而且，也要排除有毒物質。一般而言氧氣從微血管釋出之後大約只能滲透150-200 μm 的距離。腫瘤之微血管架構遠比我們了解的還要複雜得多，同時影響它的細胞與分子機轉也遠比我們目前所知道的還要複雜。例如，黑色素瘤細胞本身就可以建構血管腔，B細

胞淋巴瘤之微血管內皮細胞內也可發現腫瘤標記(marker)。乳癌病變如果 H_2^{15}O 之分布減少，表示血流不好，很可能是造成化療無效的因素之一。有研究以FDG攝取率與血流之比值越低表示治癒之機率愈高。

另一種 ^{18}F 標記的fluoromisonidazole(FMISO)是用來探討腫瘤組織內缺氧的情況。這個放射藥劑可以與缺氧組織結合，這些缺氧組織限制了化療或放射治療的療效。在那些肺癌而有療效的部位往往可以利用這種試劑證實組織內含氧量增加。

利用這些放射試劑，可以用來增加正子掃描之特異性，不過，比起FDG之應用還有很大的差距。

結語

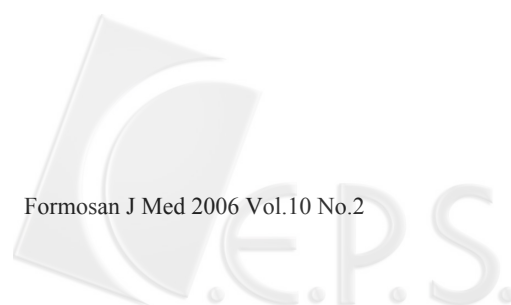
在此要不厭其煩的強調FDG絕非腫瘤之特異性掃描製劑，在不斷的追求更精確的掃描儀器與影像融合之下，正子掃描之解析度已經接近4-5 mm大小，體積也接近8-10 mL，經由PET/CT掃描儀的推出可說得到一個更精準的境界。在未來個人化醫療(personalized medicine)的時代，一個癌症病患可以經由數種不同放射藥劑的正子掃描在分子的層面上了解其癌症之各種生物特性，醫師可以根據這些生物特性研擬一個個人化的醫療計畫。正子掃描進一步可針對小型、特定目標之族群在治療後短期內便可探討療效作為進一步調整治療計畫之參考，還可以根據這許多的生物特性歸納出該病患之預後！

截至目前為止醫界對於正子掃描在癌症的應用太過強調價錢的昂貴，反倒對於真正帶來的臨床效益低估了。只要假以時日，使用的病患增加，更多的醫院共享醫療資源之後，各項成本應會下降，屆時將有更多的癌症病患受益。毫無疑問，癌症的診斷已經進入正子掃描的時代了。

推薦讀物

1. Bomanji JB, Costa DC, Ell PJ: Clinical role of positron emission tomography in oncology. *Lancet Oncol* 2001;2:157-64.

2. Weber WA: Use of PET for monitoring cancer therapy and for predicting outcome. *J Nucl Med* 2005;46:983-95.
3. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al: Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000;343:254-61.
4. Fischer BM, Mortensen J, Hojgaard L: Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol* 2001;2:659-66.
5. Vansteenkiste J, Fischer BM, Doooms C, et al: Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systematic review. *Lancet Oncol* 2004;5:531-40.
6. Delbeke D, Martin WH: PET and PET-CT for evaluation of colorectal carcinoma. *Semin Nucl Med* 2004;34:209-23.
7. Hecht JR: Improved imaging and the clinician: the role of positron emission tomography in the management of colorectal cancer. *Mol Imaging Biol* 2004;6:208-13.
8. Schiepers C, Filmont JE, Czernin J: PET for staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(Suppl 1):S82-8.
9. Reske SN: PET and restaging of malignant lymphoma including residual masses and relapse. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(Suppl 1):S89-96.
10. Spaepen K, Stroobants S, Verhoef G, et al: Positron emission tomography with [¹⁸F]FDG for therapy response monitoring in lymphoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(Suppl 1):S97-105.
11. Friedman KP, Wahl RL: Clinical use of positron emission tomography in the management of cutaneous melanoma. *Semin Nucl Med* 2004;34:242-53.
12. Zhuang H, Kumar R, Mandel S, et al: Investigation of thyroid, head, and neck cancers with PET. *Radiol Clin North Am* 2004;42:1101-11.
13. Eubank WB, Mankoff DA: Evolving role of positron emission tomography in breast cancer imaging. *Semin Nucl Med* 2005;35:84-99.
14. Dehdashti F, Siegel BA: Neoplasms of the esophagus and stomach. *Semin Nucl Med* 2004;34:198-208.
15. Laverman P, Boerman OC, Corstens FH, et al: Fluorinated amino acids for tumour imaging with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:681-90.



醫療品質專欄

健康照護的科學、倫理與法律

全民健保實施總額預算制度之後，如何確保醫療品質成為大家關心的議題。在現代的醫療體系中，醫療供給系統的缺失可能造成各種品質問題，醫療品質問題的呈現方式主要是：誤失、服務不足及濫用服務；誤失的例子包括誤診、延誤診斷、檢驗結果判讀錯誤、外科病理檢查失誤、用藥錯誤、及醫療事故；服務不足的例子包括未能提供預防醫療、緊急醫療及慢性醫療的適當服務；濫用服務的例子包括提供非必要服務，例如某些心臟處理、子宮切除、及抗生素處方等，有些品質問題可能置病人於極大風險。為了保證能夠提供優質的醫療，醫師必須確保在他們的執業生涯中，不但能夠去評量、改善自己的執業表現，也能夠同樣去評量、改進醫療供給系統，而以改善病人照顧為最終目標，因此，建立教育輔導機制，讓醫師更善於處理品質議題，是改善醫療品質的重要環節。本刊為協助建立教育輔導機制、提昇醫療照護品質，特洽請行政院衛生署全民健康保險爭議審議委員會就現行全民健保制度下醫事服務機構進行醫療服務過程中產生之問題及爭議，提供代表性之案例與相關論述，刊載於本專欄供讀者參考，俾促進醫療品質之改善。