

正子造影電腦斷層(PET-CT)及其應用於頭頸部癌症之概論

周煥理*, 張嘉倫, 吳健恒, 朱沛真

School of Dentistry, College of Dental Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung, Taiwan



Cases Journal TAOMFR 2010; 2:7

* Corresponding author. Address: Faculty of Dentistry, College of Dental Medicine, Kaohsiung Medical University, 100, Shih-Chuan 1st Road, Kaohsiung, Taiwan.

Tel.: +886 7 3121107~7007; fax: +886 7 3210637. E-mail: alan.e-mail@yahoo.com.tw (周煥理)

Keywords: PET, PET-CT, head & neck cancer

Received: 4 October 2010; Accepted: 21 October, 2010

原發性的頭頸部癌症在嚼食檳榔盛行率高的亞洲國家(含台灣)是最常見的惡性腫瘤。通常有45%的頭頸部癌症患者，在初次就診時，即有頸部淋巴的侵犯，甚至是遠端轉移。對於具有頸部淋巴結轉移，而其原發癌尚未知的患者，診斷上的困境更是顯而易見的[1,2]。正子造影(PET)除了提供影像上的檢測外，藉由量化與標準化Fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose(FDG)的攝取量，產生一個"標準攝取值"(SUV: standardized uptake value)，可作為檢測受檢組織中評估其FDG代謝的一項指標[3]。因此，在這概論中，我們先介紹一些PET的基礎，接著再就以下會提到的四個層面，探討PET及PET合併電腦斷層(PET-CT)於頭頸部癌症的臨床應用。

PET 的基礎

PET具有廣泛性檢測生物生產過程(如葡萄糖、胺基酸、磷酸等產物)的能力，有別於CT及核磁共振(MRI)只能就解剖學上進行影像描述，PET能同時顯示出功能上及結構上的細節；且比起器官解剖構造的影像，PET更偏向於器官代謝上的影像。再者，在統合PET及CT兩者後，比單獨使用PET或CT，具有更佳的特異性(specificity)及靈敏性(sensitivity)。PET最常使用的放射性追蹤劑是FDG，FDG注射於受檢組織中

，並製造其放射線影像[4]。FDG為葡萄糖的化學結構上的類似物(analogue)，藉由和位於細胞膜上的簡稱為GLUT之接受器(receptor)結合，再由一種結構上與葡萄糖運輸蛋白相似的蛋白，進入細胞[5]。FDG在進入細胞後，會藉由 hexokinase 磷酸化成為FDG-6-phosphate[6]。FDG的攝取量與細胞中葡萄糖的代謝量成正比。而在癌細胞中，其葡萄糖的代謝量升高，使癌細胞中FDG的攝取量高於正常的

細胞。腫瘤中具有放射性的FDG釋放出正子，其與電子抵銷後釋放的伽瑪射線(γ -ray)，被一環狀攝影機捕捉，其後，檢測訊號能再建立高品質的影像[6]。

如前所述，PET可做為一種功能上的影像，能就腫瘤的代謝過程上，產生具有高特異性及高靈敏性的影像，與傳統的影像技術，如CT、超音波、MRI相比，PET-CT在病兆區域的鑑別上有非常高的特異性及靈敏性。PET已知有助於擬定初始的治療計劃，監控治療過程中的反應及檢測復發的有無。最近的文獻更指出，PET-CT比起單獨使用PET或CT有更高的特異性及靈敏性，是由於它能提供更好的病兆特徵及部位的描述。然而，FDG的攝取量的提升並不具癌細胞的專一性，在一些非腫瘤的發炎病兆，如類肉瘤病(sarcoidosis)、肺結核、黴菌感染及囊腫中，也能觀察到FDG攝取量的升高 [7]。

主要來說，了解正常的生物分佈和變異對於影像之準確判讀是很重要的，因此，了解FDG的正常分佈對於正確解釋PET/PET-CT是必須的。通常情況下，肌肉的收縮會導致生理性攝取FDG；於患者禁食4個小時之後，肌肉攝取FDG仍然可以發現。由於此原因，緊張的患者可能需要輕度鎮靜劑來減少骨骼肌攝取FDG；注射FDG前一小時口服一劑40毫克的 β 受體阻滯劑可以有效地減少肌肉吸收。此外，患者接受PET/PET-CT應指示在FDG注射之前和之後，應避免運動，咀嚼和說話。另一方面，吸收的葡萄糖通常呈對稱分佈，但偶爾是不對稱的分佈，例如，斜頸，術後和單側麻痺等等[3,8,9]；此外，棕色脂肪有較強的攝取FDG能力，而且通常呈現雙邊對稱分佈。只使用PET，有時是很難解釋肌肉

和棕色脂肪不對稱的FDG攝取，但若是採用PET-CT的話，肌肉和棕色脂肪的攝取很少引起判讀的困擾[3,8,9]。

葡萄糖在胃腸道有不一致的攝取，基本上，這是歸因於平滑肌相關的蠕動，黏膜的吸收和腸道正常菌群，PET-CT顯示FDG攝取升高是因為彎曲的結腸壁而導致過高的活性；也許吞嚥唾液或平滑肌代謝的緣故，使得食道可能會有正常到輕度FDG攝取的現象；另外，胃幽門結束處會大量攝取FDG，這是因為胃部肌肉強烈收縮所導致。此外，盲腸和右半結腸之FDG攝取普遍高於其他結腸段。更重要的是，不像一般的葡萄糖，腎臟不能完全再吸收FDG和泌尿道的活動都可能妨礙正確解釋發生於腎臟，輸尿管，膀胱，子宮頸和卵巢之惡性腫瘤。另一方面，乳房中的腺體組織會適度攝取FDG，特別是在停經前女性和女性使用雌激素的藥物的時候。因此，這有可能掩藏潛在性的乳房病變。骨髓，脾臟或網狀內皮等器官的FDG攝取，也必須考慮，尤其是經過colony stimulating factors治療後。最後，頭頸部中的淋巴組織通常會有增強的對稱性FDG攝取[3,8,9]。

頭頸部腫瘤方面的應用

PET/PET-CT在原發性頭頸部腫瘤的使用的第一個應用方向，是在治療前對於原發腫瘤的評估。原發腫瘤的早期確認，可以提高腫瘤分期及放射線治療的準確性。我們知道，原發性腫瘤的治療方向取決於腫瘤分期。原發腫瘤若有侵犯周遭組織，CT/MRI可有高的靈敏性(67-88%)，但低的特異性(50-75%)。與CT/MRI相比較，PET的靈敏性為71-95%，但是有較高的特異性(67-100%)[3,10]。而最近研究顯示，PET-CT有高的口腔癌分期的準確度

(accuracy), 可達84.2%、靈敏性: 84.2%與positive predictive value: 100%[18]。另外, 較嚴重的病灶有較高的FDG攝取量[19], 當攝取值>10時, 可作為癒後不良的依據[12]。

當發生頸部淋巴轉移時, 往往被視為癒後差的依據。所以準確的淋巴分期, 對於放射線治療療程的安排也是非常重要的。PET/PET-CT較諸單獨使用的PET或形態影像如CT/MRI, 具有幫助診治病人及避免不必要的頸部清倉術(neck dissection)的潛力[13]。已有許多報告顯示, PET/PET-CT比其他解剖影像對於判斷頸部淋巴轉移有更佳的準確性[14]。因此, PET的第二個應用方向, 是幫助評估頭頸部癌症患者是否有頸部淋巴侵犯。以臨床觸診(palpation)判別頸部淋巴侵犯是不準確的方法[偽陰性(false-negative): 5-44%; 偽陽性(false-positive): 13-25%][15-17]。藉由CT/MRI評估頸部淋巴的侵犯, 其靈敏性約為36-95%、特異性則為58-97%[10,18]。而且, CT/MRI對於淋巴侵犯的判斷的依據是淋巴結的大小(大於1cm為淋巴侵犯), 可是, 超過40%有頸部淋巴侵犯的狀況, 其淋巴結是小於1cm的, 因此, 以CT/MRI偵測是很有可能漏判的[19]; 另一方面, 大於1cm的淋巴結也可能僅代表正在發炎中而非淋巴侵犯。因為PET是個代謝性的影像工具, 判斷標準不僅是淋巴結的大小。事實上各方面的研究都顯示PET對於淋巴侵犯之檢測較CT/MRI有較佳的靈敏性(70-100%)及特異性(84-100%)[15,20]; 對於大於1cm的淋巴結轉移, PET的偵察率可達100%; 大於或等於9mm者, 則有75%; 而小於5mm者, 則沒有發現淋巴結轉移[21]。

第三個PET/PET-CT於頭頸部癌症的應用方向, 是偵測頭頸部惡性腫瘤

的遠處轉移或隱匿性(occult)頭頸部惡性病兆。據報導在進行放射治療後8週, 使用PET/PET-CT偵測殘餘病變(residual disease), 顯示出較高的診斷準確率: PET/PET-CT可達100%, 單獨使用CT, 則只有28%[22]。在進行放射治療後至少6週方進行PET/PET-CT掃描, 可排除因炎症或感染而誤判。PET/PET-CT對於檢測殘餘病變和復發淋巴結轉移也有更佳的靈敏性和特異性。PET-CT有助於臨床治療, 可用於癒後的評估。Connell等學者一篇有76位頭頸部惡性腫瘤患者的cohort study, 透過偵測代謝反應(即PET/PET-CT)來預測整體存活率, 改變了其中29%病例的放射治療計劃及幫助其中34%的病患重新癌症分期(TNM)[23]。其他的研究, 發現其中10%頭頸部原發腫瘤病患有第二個頭頸部原發腫瘤, 又約1%另有原發性肺癌病變。其他的報告發現, PET/PET-CT可檢測出1-12%的頭頸部惡性腫瘤患者同時有另一原發性病變, 12-21%的患者有遠處的轉移[24-26]。此外, PET全身掃描有助於偵測已知頭頸部腫瘤外的其他區域的病灶, 而這些病變中許多都無法以PET以外的影像攝影方式發現[25,26]。PET也被指出有助於偵測隱匿性頭頸部惡性腫瘤[27]。一篇研究以PET全身掃描149名頭頸部腫瘤患者是否有遠處轉移或鎖骨下第二原發腫瘤, 其結果與胸部CT和胸部X光相比, PET/PET-CT發現遠處轉移的靈敏性和特異性分別為92%和93%。而胸部CT(82例)表現出的靈敏性和特異性分別為74%和61%。胸部X光片組(n=106)顯示的靈敏性和特異性則分別為41%與91%[28]。

最後, 應該認識到, PET掃描不僅可提供影像檢查, 也可提供一劑量攝取值(SUV), SUV值大約顯示被檢組織的葡萄糖代謝率, 理論上, 一個較高

的SUV值意味著更惡性的腫瘤，SUV值為2.5，曾經被視為一個用來區分良性和惡性病變的臨界值(cut-off value)，SUV值大於2.5被認為是惡性；不幸的是，進一步臨床上的檢證並不支持此一說法，這是由於較高的SUV值也可以是因為組織正被感染或正處於發炎狀態，於高比例的和感染和炎症疾病的國家中，以2.5作為臨界值是不太合宜的[3]。因此，至今，頭頸部腫瘤的臨床狀況與SUV之間仍未有一結論性的關係，有報告指出，較惡性的腫瘤有較高的SUV，但其他報告並沒能證明此一相關性[29]，唯最近的一篇研究報告，指出原發性頭頸部腫瘤的SUV最大值可預測整體存活率，同時也指出淋巴結的SUV也可預測是否有頸部淋巴侵犯或遠端轉移[30]。

總之，PET/PET-CT掃描對患有原發性頭頸部癌症病人的治療具有很大的影響力，它也可幫助判斷及監測頭頸部腫瘤患者的頸部淋巴結和遠處的轉移。在本篇回顧中作一個最後的結論：隨著掃描技術的進步，PET探針(probe)在腫瘤手術的使用、更精準的數據分析技術的開發、PET與MRI影像的整合等三方向，應為未來獲得重視的趨勢。

THE AUTHORS



周煥理 is intern in School of Dentistry, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan



張嘉倫 is intern in School of Dentistry, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan



吳健恒 is intern in School of Dentistry, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan



朱沛真 is intern in School of Dentistry, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan

REFERENCES

1. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, et al. Clinical performance of PET-CT in evaluation of cancer. Additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med* 2003;**44**:1200-9.
2. Freudenberg LS, Fischer M, Antoch G, et al. Dual modality of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in patients with cervical carcinoma of unknown primary. *Med Princ Pract* 2005;**14**:155-60.
3. Kumar R, Halanaik D, Malhotra A. Clinical applications of positron emission tomography-computed tomography in oncology. *Indian J Cancer* 2010;**47**:100-19.
4. Mochizuki T, Tsukamoto E, Kuge Y, et al. FDG uptake and glucose transporter subtype expressions in experimental tumor and inflammation models. *J Nucl Med* 2001;**42**:1551-5.
5. McGowan KM, Long SD, Pekala PH. Glucose transporter gene expression: Regulation of transcription and mRNA stability. *Pharmacol Ther* 1995;**66**:465-505.
6. Larson SM. Cancer or inflammation? A holy grail for nuclear medicine. *J Nucl Med* 1994;**35**:1653-5.
7. Patel CN, Goldstone AR, Chowdhury FU, Scarsbrook AF. FDG PET/CT in oncology: "raising the bar". *Clin Radiol* 2010;**65**:522-35.
8. Mittra E, Quon A. Positron emission tomography/computed tomography: the current technology and applications. *Radiol Clin North Am* 2009;**47**:147-60.
9. McGuirt WF, Greven KM, Keyes JW, et al. Positron emission tomography in the evaluation of laryngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;**104**:274-8.
10. Pentenero M, Cistaro A, Brusa M, et al. Accuracy of 18-FDG-PET/CT for staging of oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2008;**11**:1488-96.
11. Minn H, Lapela M, Klemi PJ, et al. Prediction of survival with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and PET in head and neck cancer. *J Nucl Med* 1997;**38**:1907-11.
12. Halfpenny W, Hain SF, Biassoni L, Maisey MN, Sherman JA, McGurk M. FDG-PET.

- A possible prognostic factor in head and neck cancer. *Br J Cancer* 2002;**86**:512-6.
13. Jeong HS, Baek CH, Son YI, et al. Use of integrated 18F-FDG PET/CT to improve the accuracy of initial cervical nodal evaluation in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007;**29**:203-10.
 14. Schøder H, Yeung HW, Gonen M, Kraus D, Larson SM. Head and neck cancer: Clinical usefulness and accuracy of PET/CT image fusion. *Radiology* 2004;**231**:65-72.
 15. Ali S, Tiwari R, Snow G. False positive and false negative neck nodes. *Head Neck* 1985;**8**:78-82.
 16. Bocca E, Calearo C, de Vincentiis I, Marullo T, Motta G, Ottaviani A. Occult metastases in cancer of the larynx and their relationship to the clinical and histological aspects of the primary tumor: a four-year multicentric research. *Laryngoscope* 1984;**94**:1086-90.
 17. Friedman M, Shelton VK, Mafee M, Bellity P, Grybauskas V, Skolnik E. Metastatic neck disease. Evaluation by computed tomography. *Arch Otolaryngol* 1984;**110**:443-7.
 18. Braams JW, Pruijm J, Freling NJ, et al. Detection of lymph node metastases of squamous cell cancer of the head and neck with FDG-PET and MRI. *J Nucl Med* 1995;**36**:211-6.
 19. van den Brekel MW, Castelijns JA, Stel HV, et al. Cervical lymph nodes metastases: assessment of radiologic criteria. *Radiology* 1991;**180**:457-61.
 20. Yamazaki Y, Saitoh M, Notani KI, et al. Assessment of cervical lymph node metastases using FDG-PET in patients with head and neck cancer. *Ann Nucl Med* 2008;**22**:177-84.
 21. Andrade RS, Heron DE, Degirmenci B, et al. Post treatment assessment of response using FDG-PET/CT for patients treated with definitive radiation therapy for head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;**65**:1315-22.
 22. Connell CA, Corry J, Milner AD, et al. Clinical impact of and prognostic stratification by, F-18 FDG PET/CT in head and neck mucosal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007;**29**:986-95.
 23. Schwartz DL, Rajendran J, Yueh B, et al. Staging of head and neck squamous cell cancer with extended field FDG-PET. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;**129**:1173-8.
 24. Goerres GW, Schmid DT, Grätz KW, von Schulthess GK, Eyrich GK. Impact of whole body positron emission tomography on initial staging and therapy in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol* 2003;**39**:547-51.
 25. Wax MK, Myers LL, Gabalski EC, Husain S, Gona JM, Nabi H. Positron emission tomography in the evaluation of synchronous lung lesions in patients with untreated head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;**128**:703-7.
 26. Wong WL, Saunders M. The impact of FDG PET on the management of occult primary head and neck tumors. *Clin Oncol* 2003;**15**:461-6.
 27. Krabbe CA, Pruijm J, van der Laan BF, Rödiger LA, Roodenburg JL. FDG-PET and detection of distant metastases and simultaneous tumors in head and neck squamous cell carcinoma: A comparison with chest radiography and chest CT. *Oral Oncol* 2009;**45**:234-40.
 28. Kim SY, Roh JL, Kim MR, et al. Use of 18F-FDG PET for primary treatment strategy in patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx. *J Nucl Med* 2007;**48**:752-7.
 29. Greven KM, Williams DW, McGuirt WF Sr, et al. Serial positron emission tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2001;**23**:942-6.
 30. Kubicek GJ, Champ C, Fogh S, et al. FDG-PET staging and importance of lymph node SUV in head and neck cancer. *Head Neck Oncol* 2010 Jul 16;**2**:19.