

出國報告(出國類別：短期進修)

分子影像學於腫瘤診療及心臟學之應用

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：林立凡 主治醫師

派赴國家：美國加州大學洛杉磯分校(UCLA)附屬醫院
核醫暨正子中心

報告日期：103 年 9 月 1 日

出國時間：101 年 8 月 29 日至 102 年 8 月 21 日

摘要

職服務於三軍總醫院核子醫學部，擔任主治醫師一職。本院一向致力於提升診療技術以增進病患照護品質，而其中分子影像又是目前發展之重點之一。正子斷層掃描（PET）是近年來快速發展之分子影像技術之一，無論在癌症診斷、治療追蹤、及預後評估，或是在心臟相關疾病評估（如心肌存活、心肌血流定量）方面均有重要之角色。目前臨床所用之正子斷層掃描儀（PET scanner）是於1977年首度在加州大學洛杉磯分校（UCLA）開始投入臨床運用，該校附設醫院之核醫暨正子中心多年來累積豐富之臨床經驗，並有大量之研究成果發表，故職本次前往該校進行一年的短期進修，希望藉由參與相關團隊工作，而對分子影像學之最新發展及其應用有更進一步的認識，並藉此提升未來對癌症及心血管疾病之診療品質。

目次

摘要.....	2
目次.....	3
本文.....	4
一、目的.....	4
二、過程.....	4
腫瘤學應用.....	5
心臟學應用.....	9
三、心得及建議.....	12

目的

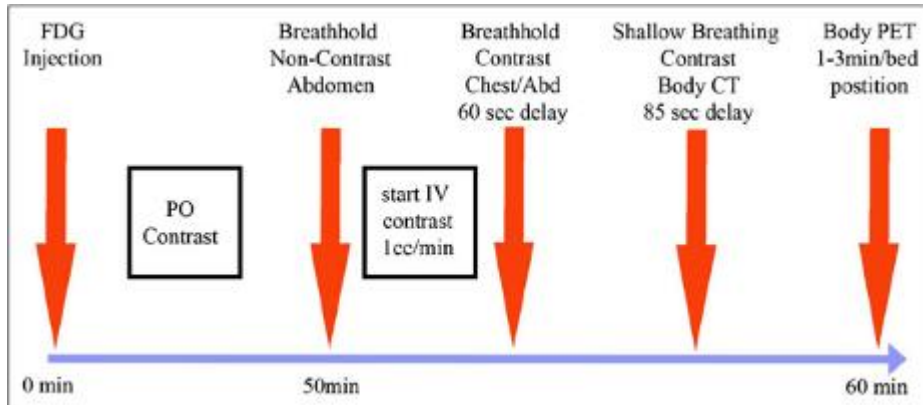
正子斷層掃描 (PET) 是近年來快速發展之分子影像技術之一，無論在癌症診斷、治療追蹤、及預後評估，或是在心臟相關疾病評估 (如心肌存活、心肌血流定量) 方面均有重要之角色。在癌症應用部分，除了使用傳統之F-18氟化去氧葡萄糖 (FDG) 評估腫瘤細胞之代謝狀況外，近年來也開始大力發展各種非FDG之正子藥物，如氨基酸類 (C-11 Methionine、F-18 FDOPA)、胜肽類 (Ga-68 DOTATATE、I-124 MIBG)、細胞膜合成物質類 (C-11 Choline、C-11 Acetate) 等各有特色之診斷用造影藥劑。另外在心臟相關疾病評估方面，除了使用FDG進行心肌存活評估外，目前亦持續發展使用N-13 Ammonia或Rb-82進行心肌血流定量 (Coronary blood flow) 之技術，可針對傳統核醫心臟灌注掃描較無法偵測之微細血管病變 (micro-vascular disease) 或平衡式心肌血流缺損 (balanced myocardium ischemia) 進行評估。然而，前述各類藥劑，因為相關法規及儀器設備限制，目前在國內運用相對較少，在國外也僅有部分醫學中心有進行相關研究。故此次出國的目的是希望藉由參與國外相關研究團隊工作，而對分子影像學之最新發展及其應用有更進一步的認識，並藉此提升未來對癌症及心血管疾病之診療品質。

過程

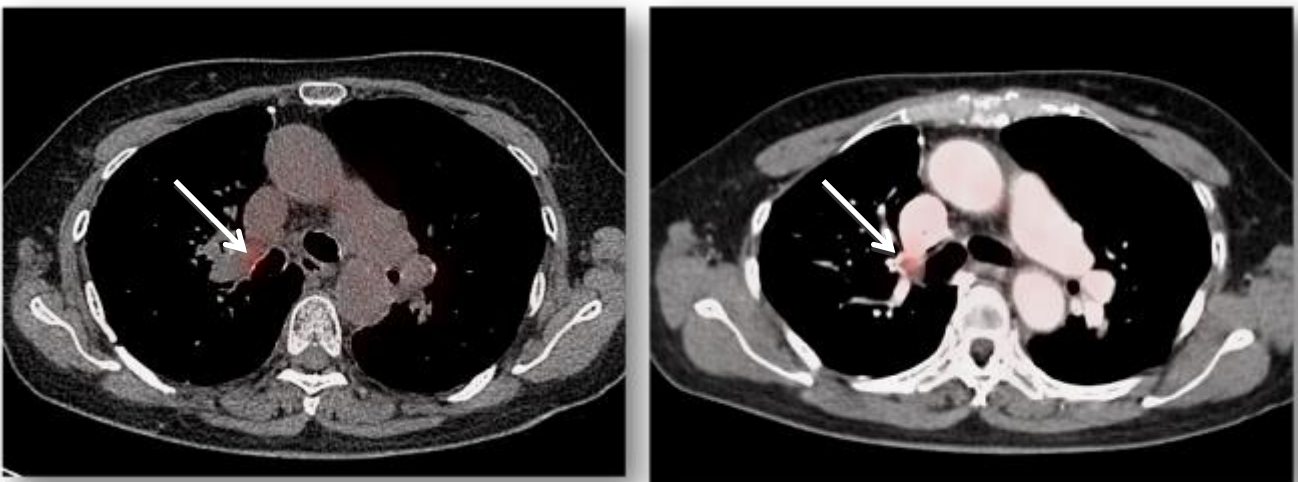
職於 102 年初寫信向美國加州大學洛杉磯分校 (UCLA) 醫學院分子及醫學藥學部 (Department of Molecular and Medical Pharmacology; DMMP) 副主席 Johannes Czernin 教授提出申請至 UCLA 附屬醫院核醫暨正子中心接受一年分子影像相關之研究及訓練 (註：該院核醫暨正子中心為直屬 UCLA 醫學院分子及醫學藥學部之下轄單位)，經獲准後便依相關規定辦理。UCLA 附屬醫院是美國西岸排名第一、全國排名第五的醫院，因此各地轉診之困難個案數量多，有許多罕見的特殊案例。另有專門之器官移植團隊，移植病患案例多，有許多移植後第二癌或淋巴疾病 (PTLD; Post-transplant lymphoproliferative disorder)。此外，該院設有專屬之兒童醫院，有許多兒童癌症案例，因此，在此一年之中，我學習到許多難得的經驗以及最新的影像醫學發展，此處列舉如下：

一、腫瘤學應用：

1. 正子造影流程精進：



上圖為 UCLA 的 PET/CT protocol，特點在於整合診斷用 CT 及 PET 影像（包括 multiphase abdominal CT scan、breath-hold chest CT scan），可大幅提高影像診斷準確度。此外，除非有禁忌症，病人皆會使用口服及靜脈注射顯影劑，對影像品質提升也有很大助益。舉例如下圖：



左圖：低劑量電腦斷層，無顯影劑；右側肺門 FDG 攝取無法鑒別為淋巴結病灶或肺門血管生理性攝取

右圖：診斷用電腦斷層，靜脈注射顯影劑；電腦斷層顯示右側肺門處有一淋巴結，合併 FDG 攝取，診斷為淋巴結病灶

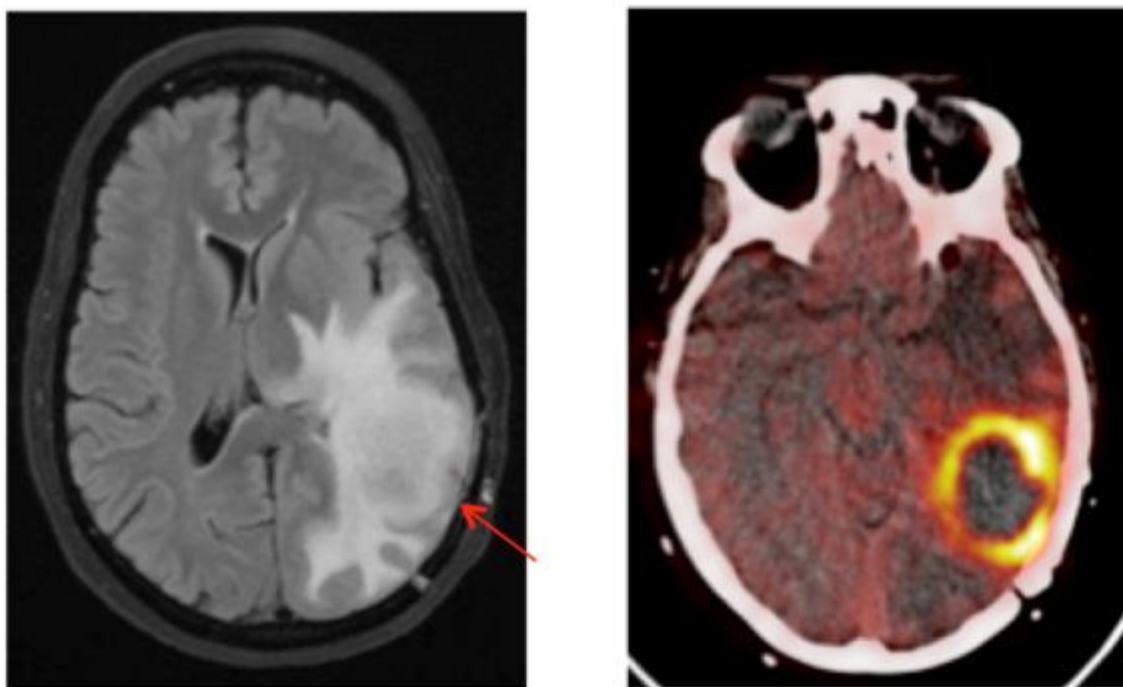
2. 正子新藥物使用：

除了使用傳統之 F-18 氟化去氧葡萄糖 (FDG) 評估腫瘤細胞之代謝狀況外，UCLA 也致力於發展各種非 FDG 之正子藥物，如氨基酸類 (F-18 FDOPA)、胜肽類 (Ga-68 DOTATATE)、細胞膜合成物質類 (C-11 Acetate) 等各有特色之癌症診斷用造影藥劑。

(1) F-18 FDOPA

F-18 FDOPA 是將 L-dopa 標定上 F-18 後獲得，L-dopa 原用於巴金森氏病之治療，進入腦部之後經由 Aromatic amino-acid decarboxylase (AADC) 代謝成多巴胺 (Dopamine) 之後達到治療的效果，主要聚集在大腦之被殼和尾核，目前在神經學方面可用於診斷巴金森氏病。但因其一般在一般腦組織之攝取較低的特性，近來也發展用於診斷腦部惡性腫瘤。

以下舉出實際應用情形：



女性 49 歲，診斷為多形性膠質母細胞瘤 (GBM)，經放射治療後三個月

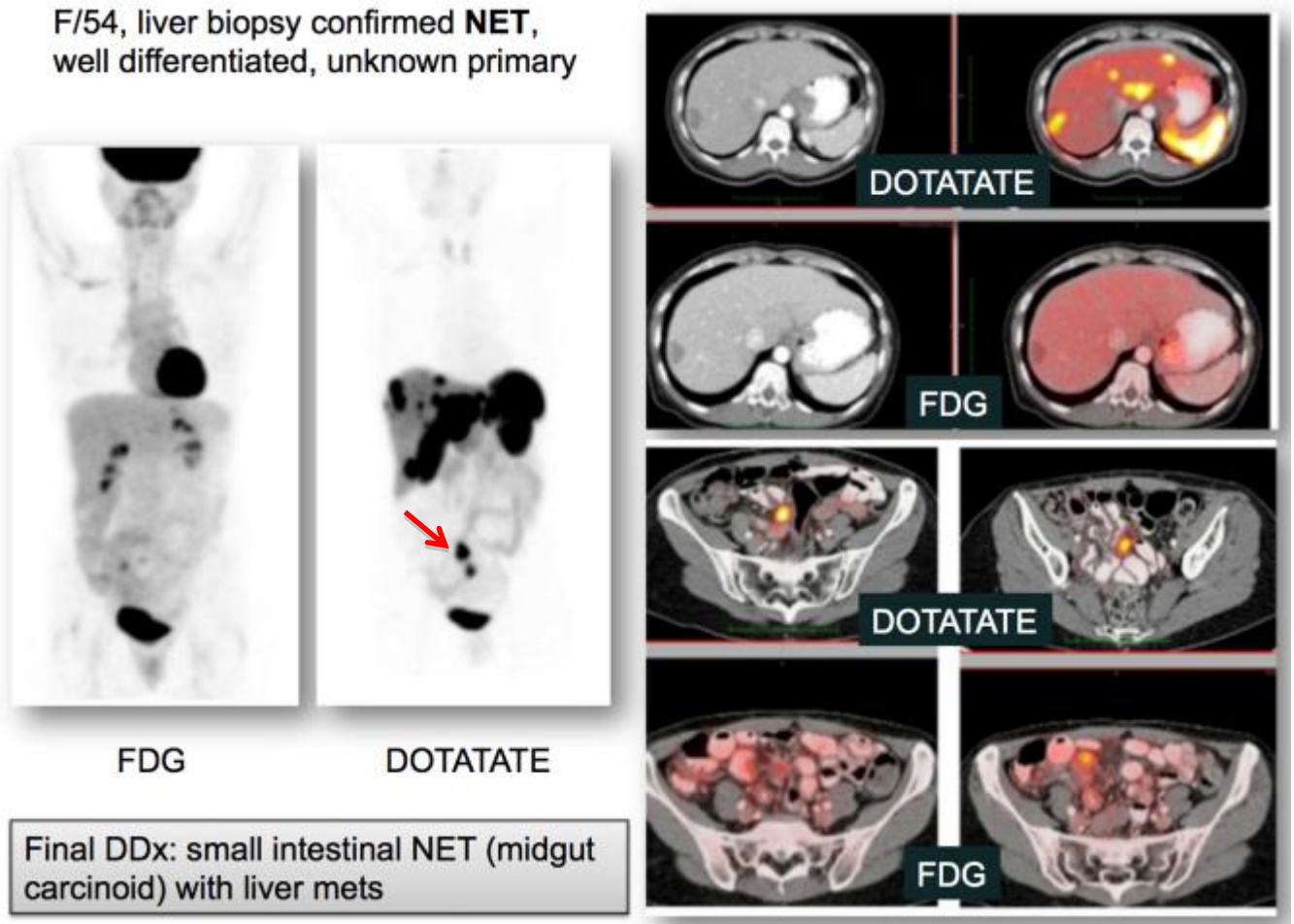
左圖為核磁共振影像 (MRI FLAIR)，箭頭處疑似放射治療後腦組織壞死，但無法排除腫瘤復發。

右圖為 F-18 FDOPA PET，圓環形 FDOPA 強烈攝取為腫瘤復發。

(2) Ga-68 DOTATATE

DOTATATE 為體抑素 (Somatostatin) 之類似物，可結合於體抑素受體，故使用 Ga-68 標定後，可用於偵測神經內分泌腫瘤 (Neuroendocrine tumor, NET)。

以下舉出實際應用情形：



女性 54 歲，診斷為轉移性肝臟神經內分泌腫瘤，原發部位不明

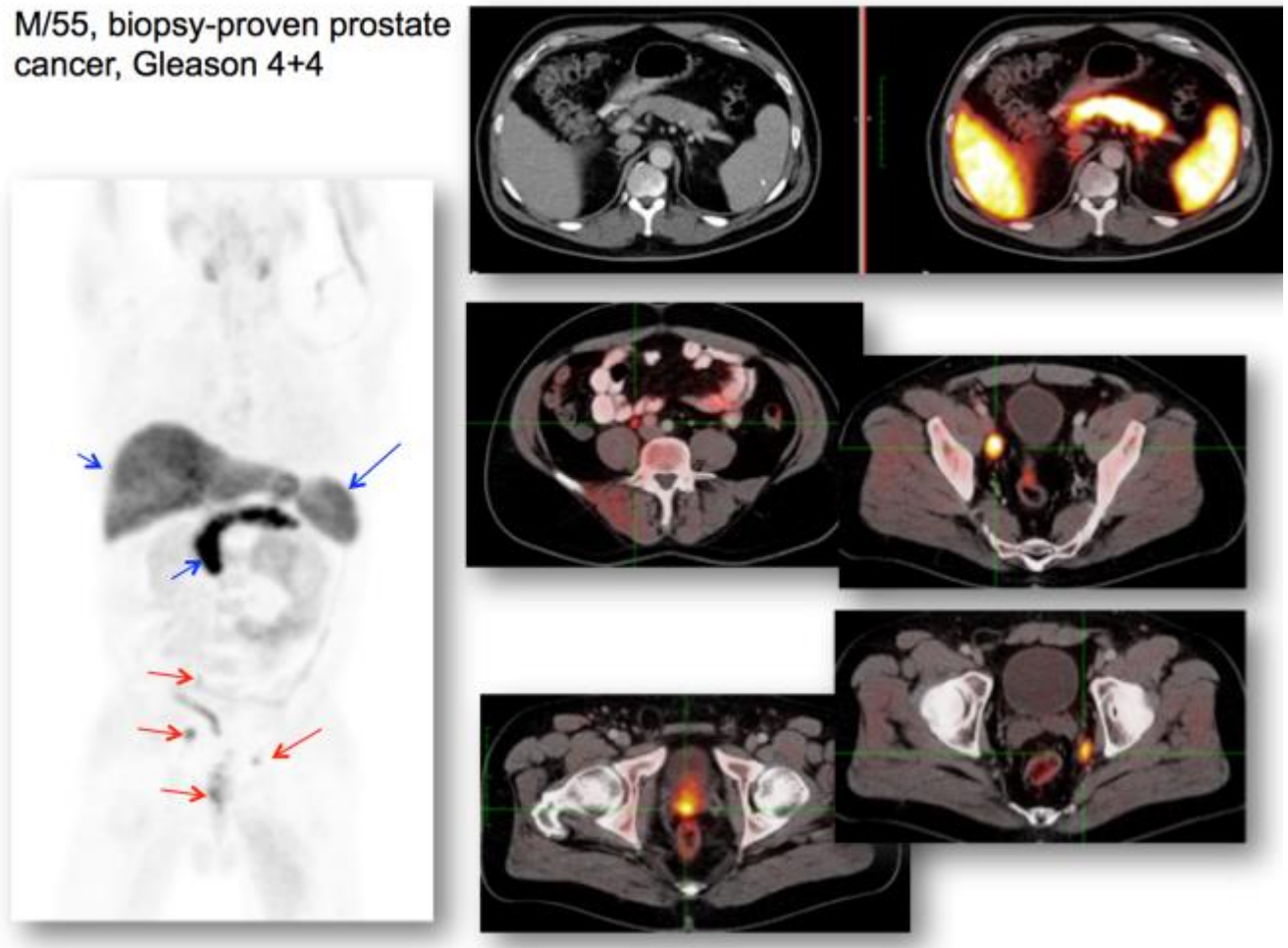
FDG PET 未見明顯異常攝取，但 DOTATATE PET 發現多處強烈攝取，並在小腸處發現可疑病灶，經手術切除後確診為小腸原發性神經內分泌腫瘤。

(3) C-11 Acetate

Acetate 於體內可用於合成細胞膜，因為腫瘤細胞增生增加，故以 C-11 標定後可用於診斷惡性腫瘤，因其不像 FDG，不會從泌尿道排除，故目前多用以診斷泌尿道惡性腫瘤。

以下舉出實際應用情形：

M/55, biopsy-proven prostate cancer, Gleason 4+4



男性 55 歲，診斷為前列腺癌

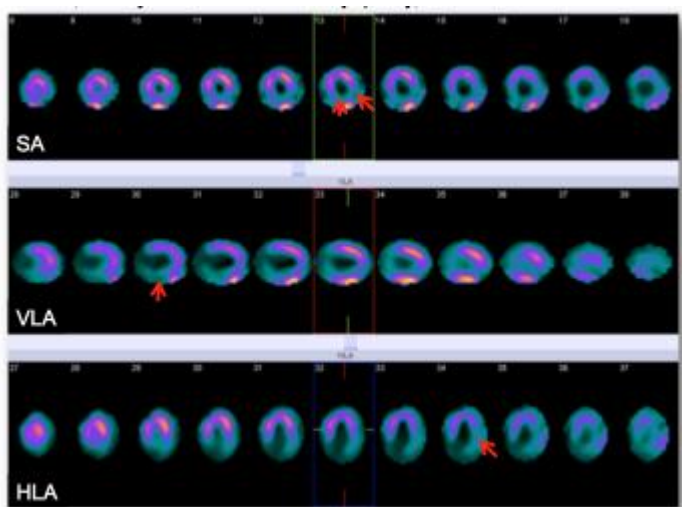
C-11 Acetate PET 發現多處強烈攝取之淋巴結及前列腺病灶（紅色箭頭），經手術切除後確認為前列腺癌合併後腹腔淋巴結轉移。

（藍色箭頭為正常生理性攝取：肝臟、脾臟及胰臟）

二、心臟學應用：

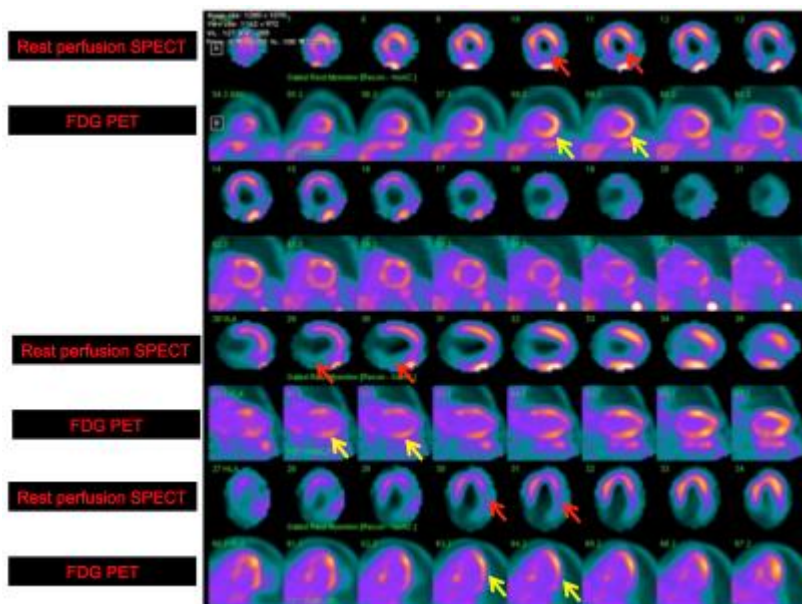
1. 心肌存活評估

在評估病患是否需要執行冠狀動脈繞道手術（CABG）或是需進一步進行心臟移植之前，目前會以 FDG PET 搭配傳統灌注檢查（如 Tl-201, Tc-99m MIBI, Tc-99m Tetroforsmin）或 PET 灌注藥物（如 N-13 Ammonia, Rb-82）進行心肌存活評估，以確保最利於病患之治療方式。UCLA 針對此項檢查，已發展一整套完整之檢查步驟，包括檢查前之 Glucose loading，胰島素注射劑量與時間點，以及對糖尿病病患之特殊處理等等，檢查結果可供臨床治療決策使用，並多有良好治療成果。以下舉出實際應用情形：



男性 94 歲，診斷為缺血性心肌病變，合併鬱血性心臟衰竭（NYHA class 3）

Tc-99m Tetroforsmin 休息態心肌灌注檢查發現左心室下壁及外側壁有灌注缺損，考慮進行冠狀動脈繞道手術，但不確定心肌是否仍然存活。

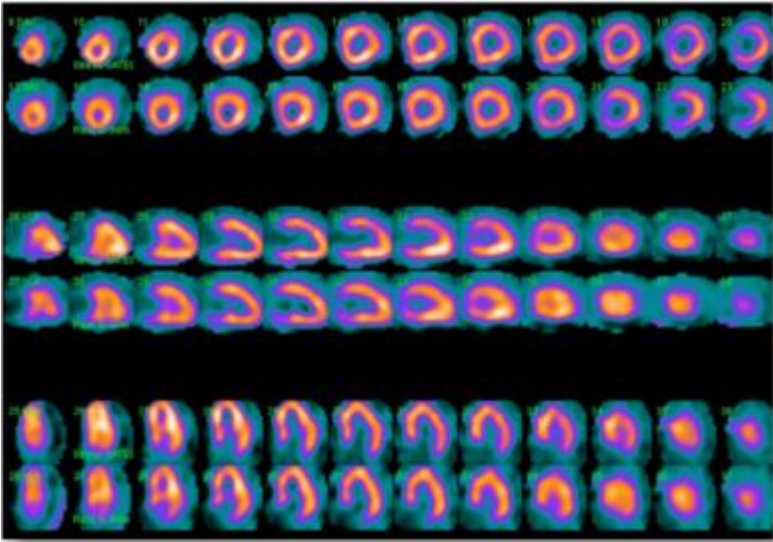


前述病人接受 FDG PET 進行心肌存活評估，可見前述灌注缺損區域（左心室下壁及外側壁；紅色箭頭）於 FDG PET 上呈現攝取增加（黃色箭頭），代表心肌存活，仍有代謝活性。

病人後續接受 CABG，術後心臟功能恢復狀況良好（LVEF: 28% --> 50%）

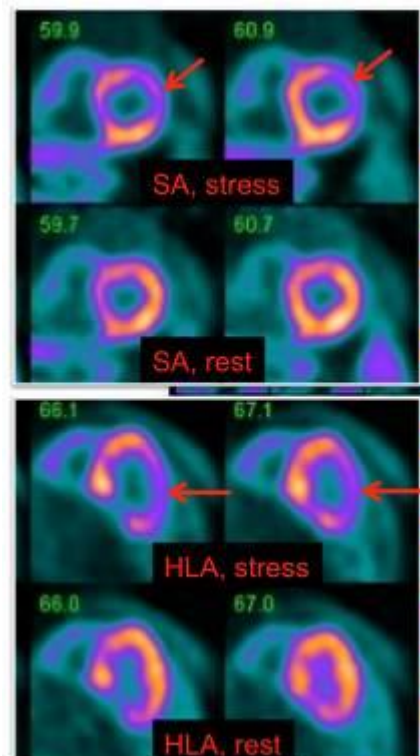
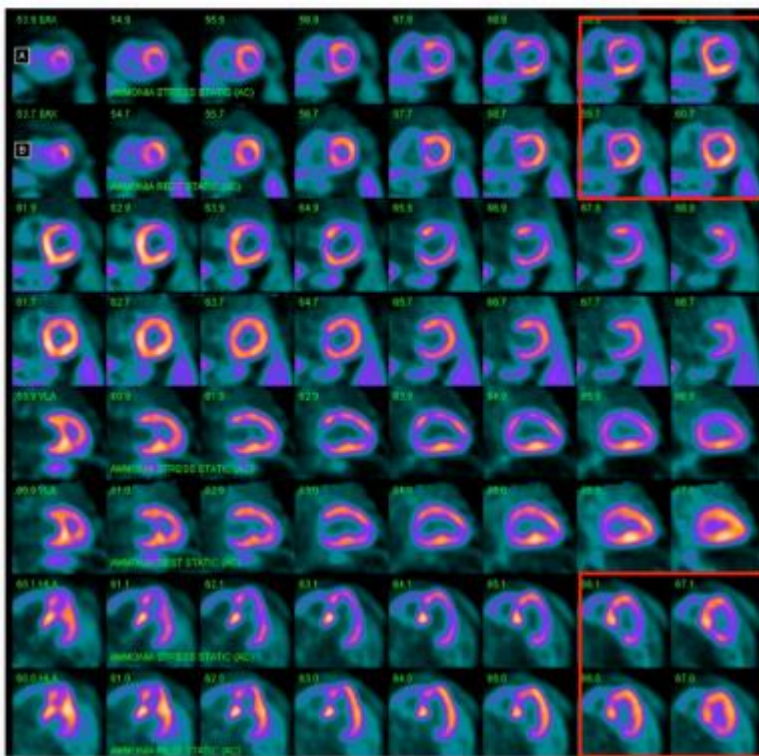
2. 心肌血流定量

在心臟相關疾病評估方面，除了使用 FDG 進行心肌存活評估外，目前亦持續發展使用 N-13 Ammonia 或 Rb-82 進行心肌血流定量 (Coronary blood flow) 之技術，可針對傳統核醫心臟灌注掃瞄較無法偵測之微細血管病變 (micro-vascular disease) 或平衡式心肌血流缺損 (balanced myocardium ischemia) 進行評估。以下舉出實際應用情形：

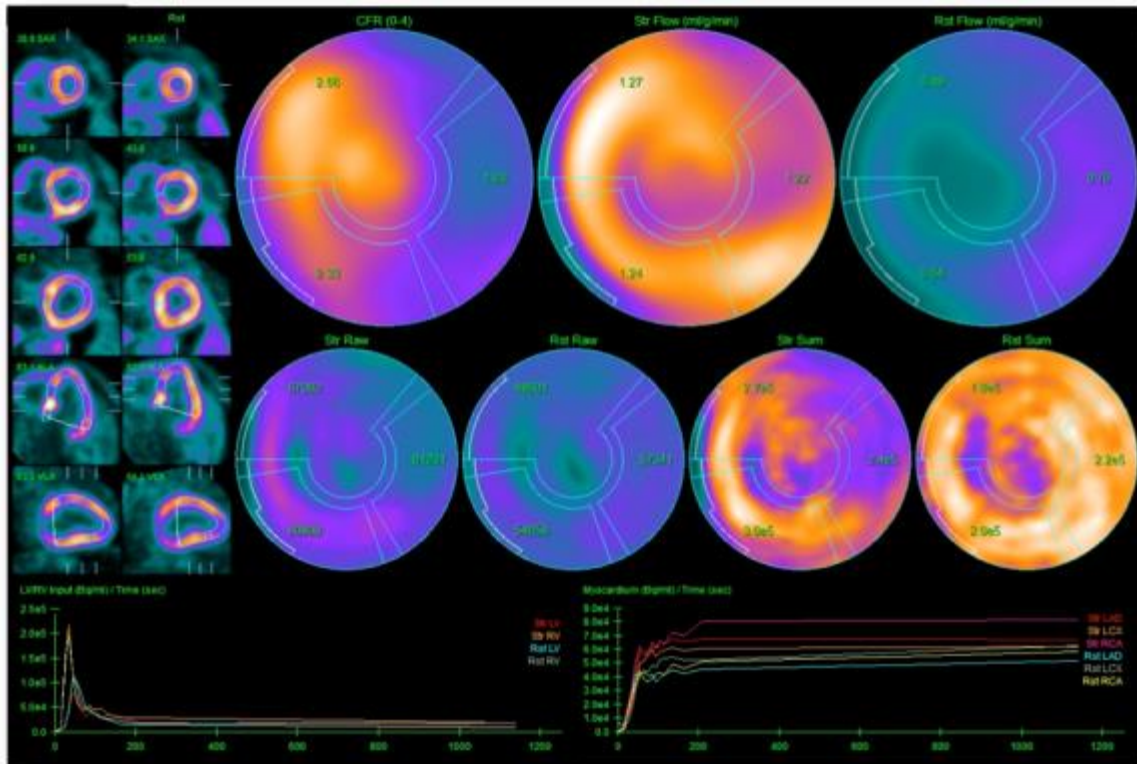


男性 77 歲，有糖尿病病史，近期頻發胸痛疑似冠心病 (CAD)

Tc-99m Tetroforsmin 心肌灌注檢查未發現明顯灌注缺損，但臨床仍高度懷疑有 CAD。



N-13 Ammonia 壓力/休息態心肌灌注正子掃瞄 (Stress/Rest N-13 Ammonia PET) 檢查發現左心室外側壁有可回復性灌注缺損 (紅色箭頭)。



	Str Flow	Rst Flow	CFR	Str SF	Rst SF
LAD	1.27	0.49	2.66	0.56	0.42
LCX	1.22	0.76	1.63	0.47	0.28
RCA	1.24	0.54	2.33	0.61	0.34
TOT	1.24	0.57	2.31	0.55	0.37

將 N-13 Ammonia 壓力/休息態心肌灌注正子掃描進行定量分析 (quantification)，可獲得冠狀動脈血流 (Coronary Blood Flow, CBF)，單位為 mL/min/g。

進一步將壓力態與休息態之 CBF 進行計算(CBF_{str}/CBF_{flow})，可得到冠狀動脈血流儲備 (Coronary Flow Reserve, CFR)，目前研究指出，當 CFR 小於 2 的時候，將會增加心肌事件 (cardiac event) 的機會。

於本病患相關檢查中，可發現傳統核醫之心肌灌注掃描結果正常，但正子心肌灌注掃描發現左心室外側壁有可回復性灌注缺損，且定量分析後可見負責灌注左心室外側壁的冠狀動脈左旋降隻 (LCx) 之 CFR 下降 (1.63)，故可預見本病人有較高之機率可能發生心肌事件。探究其原因，最有可能為該病患糖尿病導致之心肌微細血管病變 (micro-vascular disease) -- 一可能導致傳統核醫之心肌灌注掃描偽陰性之最常見原因。

心得及建議

1. 目前國外正子造影之流程多包括使用顯影劑，以協助提升 PET/CT 中電腦斷層的影像品質。但考量國內健保給付狀況，執行顯影劑增強之電腦斷層影像需額外支出顯影劑之成本，但保險並未有相對應的給付增加，不像國外多有單獨計價之額外給付，故使用靜脈注射之顯影劑似乎可行性相對較低。

職建議，目前可先就口服顯影劑部分嘗試（因口服顯影劑成本相對較低且較無過敏性休克等嚴重副作用），應可在有限之資源內有效提升影像品質，增進對腹部及骨盆腔相關癌病之診斷與評估能力。

2. 搭配正子掃描之電腦斷層的影像品質，一直是身為影像科醫師關注的議題，從最原始的純正子掃描，到後來加入 2 切到 4 切的低劑量電腦斷層以製作融合影像，到現今更多切面的高速電腦斷層，已大幅提升正子掃描之診斷能力。目前 UCLA 更進一步的提高 PET/CT 中電腦斷層的能量輸出，已達到診斷用電腦斷層之解析度，如上文第五頁中所提個案，可證實該方法更能提升影像之診斷能力。但如同前一點提到的限制（多執行診斷用電腦斷層，保險並未有相對應的給付，不像國外多有單獨計價之額外給付），以及另外一點限制為執行全身（頭、頸、胸、腹、骨盆腔）之診斷用電腦斷層將帶給病患較高之放射劑量，目前國內並未常規使用此項技術。

職建議，因目前新一代 PET/CT 皆可針對 CT 的能量輸出進行動態調整，故若未來可獲得此類新型機器，可考慮以下列兩種不同方式進行造影，一為針對欲評估區段加照診斷用電腦斷層（如肺癌/乳癌：加照肺部，大腸癌/前列腺癌/卵巢癌/子宮頸癌：加照腹部/骨盆），另一方法為在以電腦斷層收集全身衰減地圖（Attenuation Map）時，針對欲評估區段調高能量輸出，即可獲得診斷用電腦斷層解析度，不用再額外加照。如此應可以較低成本及輻射劑量，達到提升影像品質之效果

3. 針對 PET 在心肌血流定量部分之應用，因其具有許多傳統核醫心臟灌注掃描較無法達到之效果，如偵測微細血管病變（micro-vascular disease）或平衡式心肌血流缺損（balanced myocardium ischemia），所以仍應列為未來發展重點之一。

職建議應可考慮於 N-13 Ammonia 及 Rb-82 之中挑選一藥物作為未來發展 PET 心肌血流定量應用。N-13 Ammonia 需以迴旋加速器輔以專用合成設備生產，製程較為複雜，但若掌握合成技術及相關產製設備後，即可搭配檢查人數自行生產所需之量。Rb-82 則是由孳生器（generator）取得，不須迴旋加速器及相關合成設備，但目前 Rb-82 孳生器須自國外購買。考量 UCLA 經驗，Rb-82 孳生器價格高昂，且使用上有半衰期之限制（母核種 Sr-82 的半衰期為 25 天），故需有大量檢查才可達到損益平衡；此外，本院目前已有迴旋加速器，故綜合考量，仍建議以 N-13 Ammonia 作為未來發展 PET 心肌血流定量應用之首選藥物。

感謝國家給予職這個難得的進修機會，並感謝各級長官的指導與協助。出國研究只是開始，未來仍須在臨床及學術研究上繼續努力，謹以此自我警惕及勉勵！