

# บทบาทของPET/CT ในการวางแผนการฉายรังสี

(PET/CT for radiation treatment planning)

ผศ. นพ. ชวลิต เลิศบุษยานุกูล  
สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา  
ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปัจจุบันรังสีรักษามีบทบาทสำคัญในการรักษามะเร็งร่วมกับการรักษาอื่นเช่น การผ่าตัด การให้ยาเคมีบำบัด เป็นต้น ในอดีตการฉายรังสีเพื่อให้ได้นอกก้อนมะเร็งอาศัยการคลำตำแหน่งของอวัยวะตามกายวิภาคที่ผิวหนัง (surface anatomy) ต่อมาจึงเริ่มมีการใช้รังสีเอกซ์เพื่อช่วยดูรอยโรคด้วยเครื่องจำลองการฉายรังสีแบบ 2 มิติซึ่งอาศัยภาพจาก fluoroscope หลังจากนั้นเมื่อ CT มีใช้อย่างแพร่หลายจึงมีการพัฒนาเครื่องจำลองการฉายรังสีด้วยเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT simulator) ซึ่งสามารถเห็นภาพ 3 มิติทำให้แพทย์รังสีรักษาสามารถวางแผนการฉายรังสีเพื่อให้ดูรอยโรคมะเร็งดีขึ้น และสามารถเล็งอวัยวะสำคัญได้ นอกจากนี้ยังสามารถนำภาพ 3 มิติจากภาพสะท้อนคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) มาซ้อนทับกับภาพ 3 มิติจากภาพเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT) ทำให้สามารถเห็นรอยโรคในบางตำแหน่งเช่น ไขสันหลัง สมอง เนื้อเยื่ออ่อน ต่อมลูกหมากได้ดียิ่งขึ้น อย่างไรก็ตามทั้งภาพ CT และภาพ MRI ล้วนแต่เป็นภาพถ่ายที่แสดงให้เห็นความเปลี่ยนแปลงทางกายวิภาคทั้งสิ้น ซึ่งมักจะมีข้อจำกัดคือขนาดก้อนต้องใหญ่พอที่จะเห็นความเปลี่ยนแปลงได้เด่นชัด อีกทั้งจะต้องมีความแตกต่างจากความหนาแน่นของเนื้อเยื่อข้างเคียง (contrast) จึงจะเห็นความผิดปกติได้ ซึ่งบางครั้งเนื้อเยื่อบางตำแหน่งมี contrast ไม่สูงพอที่จะแยกความแตกต่างระหว่างเนื้อเยื่อปกติกับก้อนเนื้อออกเช่น มะเร็งสมองชนิด glioblastoma มะเร็งปอดกับบริเวณที่มี atelectasis เป็นต้น นอกจากนี้รังสีแพทย์มักจะอาศัยเกณฑ์ด้านขนาดเป็นสิ่งตัดสินใจว่าก้อนนั้นๆเข้าข่ายสงสัยว่าเป็นมะเร็งหรือไม่ เช่นต่อมน้ำเหลืองบริเวณลำคอและช่องท้องต้องมีขนาดใหญ่เกิน 1 ซม. หรือต้องมีการลุกลามเกินแคลซูล จึงจะสงสัยว่าเป็นการลุกลามของมะเร็งบริเวณต่อมน้ำเหลืองก้อนนั้น ทำให้ความสามารถของภาพถ่ายรังสี CT และ MRI มีความไวและความจำเพาะต่ำ และแน่นอนหมายถึงโอกาสที่จะเกิดผลบวกคลวงและผลลบคลวงมากขึ้นตามไปด้วย

ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาความก้าวหน้าทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ขึ้นมากหลังจากที่มีการค้นพบ Positron emission tomography (PET) ตั้งแต่ปลายคริสต์ศตวรรษที่ 1970<sup>(1)</sup> มีการพัฒนาของเครื่อง PET จากความละเอียดของภาพต่ำ (poor spatial resolution) มาเป็นเครื่อง PET/CT ซึ่งทำพร้อมกันระหว่าง CT กับ PET บนเตียงตรวจเดียวกัน ทำให้รังสีแพทย์เห็นตำแหน่งที่ผิดปกติได้แม่นยำขึ้น PET เป็นการตรวจหาความผิดปกติของเมตาบอลิซึมจึงจัดว่าเป็น functional imaging อย่างหนึ่งที่จะช่วยเสริมข้อมูลจาก anatomical imaging บางครั้งเรียกการตรวจแบบนี้ว่า molecular imaging หรือ biological imaging ก็ได้<sup>(2,3)</sup> ก่อนหน้าที่จะมีการใช้ PET อย่างแพร่หลาย การใช้ functional imaging ด้วย magnetic resonance spectroscopy (MRS) หรือ single-photon emission computed tomography (SPECT) ก็สามารถใช้ในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งได้ แต่การนำ MRS และ SPECT มาใช้ร่วมกับการคำนวณการกระจายปริมาณรังสีไม่ได้รับความนิยม

ภาพ PET/CT มีประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งอย่างมาก เริ่มตั้งแต่การวินิจฉัย การแบ่งระยะของมะเร็ง บอกรายการพยากรณ์โรค การวางแผนการรักษาทั้งผ่าตัด ฉายรังสี และเคมีบำบัด ตลอดจนการทำนายการตอบสนองของมะเร็งต่อการรักษา และการติดตามการกำเริบของมะเร็ง โดยสารเภสัชรังสีที่มีงานวิจัยมากที่สุดคือ

2-(fluorine-18) fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) เนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ 110 นาที ซึ่งเหมาะสมกับการขนส่งสารเภสัชรังสีและเหมาะกับการตรวจในผู้ป่วย ในบทความนี้จะกล่าวถึงการนำภาพ PET/CT มาใช้ในการวางแผนการรักษาด้วยรังสีเป็นหลัก

เป็นที่ทราบกันดีว่า FDG เป็น glucose analog ซึ่งหากเซลล์มีเมตาบอลิซึมของน้ำตาลมากก็จะจับสาร FDG ในเซลล์นั้นมากและ FDG ก็จะถูกดักไว้ในเซลล์เนื่องจากไม่สามารถถูก phosphorylate ผ่าน Krebs cycle เมื่อใช้เครื่อง PET ก็จะสามารถค้นพบบริเวณที่มีเมตาบอลิซึมของน้ำตาลนั้นด้วย (รูปที่ 1) แต่ FDG มีข้อจำกัดคืออาจเกิดผลบวกปลอม ในบริเวณที่มีการอักเสบหลังผ่าตัด การติดเชื้อ tuberculosis<sup>(4)</sup> เนื่องจากบางชนิดเช่น เนื้อเยื่ออกต่อมน้ำลายชนิด Warthin's tumors, colonic adenomas, enchondroma และ uterine fibroids หรือเนื้อเยื่อปกติซึ่งใช้น้ำตาลมาก (physiologic activity) เช่น สมอง ตับ ต่อม้ำลาย กล้ามเนื้อหัวใจ ก็จะเกิด uptake FDG ในบริเวณดังกล่าวด้วย ซึ่งบางครั้งอาจทำให้แพทย์ผู้รักษากำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็งยากขึ้น<sup>(5)</sup> นอกจากนี้มะเร็งบางชนิดยังไม่ uptake FDG เช่น มะเร็งปอดชนิด bronchoalveolar carcinoma, renal cell carcinoma, mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas, small lymphocytic cell lymphoma, neuroendocrine tumors หรือการกระจายที่กระดูกชนิด sclerotic bone metastases เป็นต้น ข้อควรระวังอีกข้อหนึ่งคือ PET มีความละเอียดของภาพต่ำ (low spatial resolution) หากก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กกว่า 6-7 มม. อาจทำให้ไม่เห็นก้อนมะเร็งก้อนนั้นเนื่องจาก partial volume effect ก็ได้

#### การใช้ PET/CT ในการช่วยกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็ง

ในอนาคตบทบาทของการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (intensity modulated radiation therapy, IMRT) และ image guided radiation therapy (IGRT) จะมีความก้าวหน้ายิ่งขึ้นเรื่อยๆ และจะไม่จำกัดเฉพาะ โรงเรียนแพทย์ขนาดใหญ่ต่อไป เป้าหมายหลักของการนำ PET มาใช้ในการวางแผนการฉายรังสีคือทำให้แพทย์รังสีรักษาสามารถกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็ง (gross tumor volume) ได้อย่างถูกต้องและแม่นยำขึ้นทำให้ผลการรักษาดีขึ้นตลอดจนผลข้างเคียงลดลงด้วย แต่ในความเป็นจริงอาจไม่เป็นเช่นนั้น กล่าวคือถ้าเป้าหมายการรักษาคือต้องการวาดก้อนมะเร็งให้ครอบคลุมเพื่อลด geographic miss การทำ PET/CT ซึ่งมีความไวสูง (high sensitivity) ย่อมมีผลดีแต่อาจจะต้องแลกด้วยการรักษาบริเวณที่เป็น false positive (ซึ่งอาจเพิ่มปริมาณรังสีต่ออวัยวะข้างเคียง) ในทางตรงข้ามหากต้องการลดรังสีต่ออวัยวะข้างเคียง จำเป็นต้องอาศัยภาพที่มีความจำเพาะสูง (high specificity) นั่นอาจหมายความว่าแพทย์ยอมเสี่ยงที่จะไม่รักษาก้อนที่เป็น false negative (ซึ่งอาจจะทำให้เกิดการกำเริบของโรคตามมาภายหลัง) แพทย์รังสีรักษาจะต้องเป็นผู้เลือกจุดสมดุลระหว่างการควบคุมโรคและผลข้างเคียงของการรักษา<sup>(6)</sup>

หากมีข้อมูลว่าภาพ PET/CT สามารถช่วยให้ การวินิจฉัยและแบ่งระยะของก้อนมะเร็งดีกว่าภาพถ่ายรังสีที่ใช้กันอยู่ทั่วไป ก็น่าจะมีเหตุผลเพียงพอที่จะนำมาใช้ในการกำหนดขอบเขตเพื่อฉายรังสี แต่น่าเสียดายที่งานวิจัยในด้านนี้ยังจำกัดอยู่เฉพาะในมะเร็งบางชนิดเท่านั้น และที่สำคัญยังขาดงานวิจัยแบบสุ่ม (randomized controlled clinical trials) ถึงข้อดีของการใช้ PET/CT ในการกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็งเปรียบเทียบกับใช้ภาพถ่ายทางรังสีแบบเดิมว่าจะช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิต หรืออัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่หรือไม่

## ขั้นตอนในการใช้ PET/CT ในการกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็ง

แนวคิดเรื่องการกำหนดเป้าหมายของการฉายรังสี (target volume) ตาม ICRU รายงานที่ 50<sup>(7)</sup> และ รายงานที่ 62<sup>(8)</sup> ซึ่งแบ่งเป็น Gross tumor volume (GTV) ได้แก่ ก้อนมะเร็งซึ่งสามารถเห็นหรือตรวจได้จากการตรวจร่างกายและถ่ายภาพทางรังสีซึ่งอาจ แบ่งได้เป็น GTV-primary (GTV-P) คือ ก้อนมะเร็งปฐมภูมิ และ GTV-lymph node (GTV-N) ได้แก่ ต่อมมน้ำเหลืองที่ตรวจได้ว่าการลุกลาม ทั้งนี้ขึ้นกับเกณฑ์ในการวินิจฉัยทางรังสี สำหรับเป้าหมายซึ่งกำหนดจากภาพ PET ยังคงเรียกว่า GTV อยู่ แต่แพทย์รังสีรักษาอาจจะเรียกว่า GTV-PET ก็ได้ สำหรับ Clinical target volume (CTV) อันได้แก่ การเพิ่มขอบเขตของ GTV-primary เพื่อครอบคลุม microscopic tumor spread ซึ่งไม่สามารถมองเห็นหรือตรวจได้ด้วยภาพถ่ายทางรังสีหรือหมายรวมถึงต่อมน้ำเหลืองที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามของมะเร็ง (subclinical spread) ยังคงต้องอาศัยข้อมูลทางคลินิกอยู่ว่าจะใช้ขอบเขตที่ต้องการขยายเท่าใด

สำหรับก้อนมะเร็งที่เคลื่อนตามหายใจ หรือตามปริมาตรของอวัยวะข้างเคียงก้อนมะเร็ง ถูกเบียดโดยกระเพาะ ลำไส้ กระเพาะปัสสาวะ ซึ่ง ICRU รายงานที่ 62 เรียกการเพิ่มขอบเขตนี้ว่า internal margin(IM) และเรียกเป้าหมายนี้ว่า ITV (internal target volume) อาจนำมาใช้กับภาพ PET บริเวณปอดได้ เนื่องจากการเก็บภาพ PET เก็บเป็นช่วงเวลานาน ไม่ใช่ว่าจับภาพได้เร็วภายในไม่กี่วินาทีเหมือน spiral CT ดังนั้นรอยโรคที่ปอดที่เห็นจากภาพ PET ย่อมเป็นรอยโรคที่รวมการเคลื่อนไหวของก้อนมะเร็งนั้นๆ ในช่วงเวลาที่ทำการเก็บภาพ (โดยเฉลี่ยมักเกิน 10 นาที) จึงอาจเรียก GTV-PET ของก้อนเนื้อออกบริเวณปอดว่า ITV-PET ก็ได้

ในการวางแผนการฉายรังสีด้วยเครื่องคอมพิวเตอร์ ภาพ CT ยังคงเป็นสิ่งจำเป็นในการคำนวณการกระจายปริมาณรังสี เนื่องจากต้องอาศัยภาพ CT ในการบอกความหนาแน่นของอิเล็กตรอนของเนื้อเยื่อในร่างกายที่ลำรังสีผ่านเพื่อใช้ในการคำนวณสมการทางฟิสิกส์ แม้ว่าปัจจุบันจะสามารถใช้ภาพ MRI หรือ PET มา “จับคู่” (image registration) เพื่อให้แพทย์รังสีรักษา กำหนดขอบเขตได้ดีขึ้น ในทางทฤษฎีการจับคู่กันนี้มีได้ 3 รูปแบบ<sup>(9)</sup> คือ 1) การจับคู่ด้วยตาเปล่า ใช้ในกรณีที่ทำ CT simulation และดูภาพ PET ที่ถูกพิมพ์มาในฟิล์มหรือภาพถ่าย และไม่มี DICOM file ที่จะมาทำการจับคู่ได้ 2) การจับคู่โดยใช้ software วิธีการนี้ผู้ป่วยนำ DICOM file ของภาพ PET/CT มาจากโรงพยาบาลอื่น ซึ่งมักจะนอนในท่าหรือตำแหน่งที่แตกต่างจากที่แพทย์รังสีรักษาจะใช้จริงในห้องฉายรังสี วิธีจับคู่แบบนี้มีความผิดพลาดเกิดขึ้นได้ เรียกว่า image registration error และ 3) การจับคู่ด้วย hardware นั่นคือใช้เครื่อง integrated PET/CT นั้นเอง และใช้ภาพจาก PET/CT นั้นในการวางแผนการฉายรังสี ซึ่งจำเป็นจะต้องมีองค์ประกอบสำคัญคือ ผู้ป่วยจะต้องนอนในตำแหน่งที่จัดไว้เพื่อการฉายรังสีจริงในห้องฉายรังสี ทำหน้าากหรือวัสดุยึด ใช้เตียงแบน และการบอกตำแหน่ง (index couch) ชนิดเดียวกัน และควรจะมีเลขเซอร์ในการจัดทำผู้ป่วยเหมือนกับห้องฉายรังสีทุกประการ เครื่อง PET/CT บางเครื่องอาจมีเส้นผ่าศูนย์กลางของเครื่องน้อย (small-bore PET/CT) ซึ่งอาจทำให้ไม่สามารถใช้ immobilization device บางชนิดจึงต้องเลือกอุปกรณ์ให้เหมาะสมด้วย

ผู้ป่วยจะได้รับการนัดจำลองการฉายรังสีร่วมกันทั้ง 2 แผนกคือรังสีรักษาและเวชศาสตร์นิวเคลียร์เพื่อเตรียมสารเภสัชรังสี สารทึบรังสี และเตรียมความพร้อมของเจ้าหน้าที่รังสีเทคนิคและพยาบาล ในวันที่ทำการจำลองการฉายรังสี แพทย์รังสีรักษาต้องเลือก immobilization device เช่น หน้ากาก vacuum lock โดยจัดทำผู้ป่วยที่ห้องจำลองการฉายรังสีด้วย CT ก่อน (โดยไม่ต้องทำสแกน) หลังจากนั้นจึงพาผู้ป่วยและ immobilization device ดังกล่าวไปที่ห้อง PET/CT เพื่อฉีดสารเภสัชรังสีและดำเนินการเก็บภาพตามขั้นตอน ซึ่งปกติจะมีการทำ whole body CT แล้วตามด้วยเก็บภาพ PET หลังจากนั้นแพทย์จะเลือกบริเวณที่สนใจ (Region of interest) เพื่อให้

เจ้าหน้าที่รังสีเทคนิคเก็บภาพที่มี field of view แคบลงเพื่อให้ได้ภาพที่ละเอียดมากขึ้น และอาจจะฉีดสารทึบรังสีร่วมด้วยเพื่อช่วยให้แพทย์รังสีรักษาเห็นขอบเขตของก้อนมะเร็ง เส้นเลือด และอวัยวะข้างเคียงชัดเจนขึ้น จะเห็นได้ว่าหากวางแผนดีผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องเก็บภาพ CT ที่เครื่อง CT simulation ของแผนกรังสีรักษาเลย เนื่องจากสามารถใช้ภาพ PET/CT ในการทำการวางแผนด้วยรังสีได้ทั้งหมด นักฟิสิกส์จะต้องทำการตรวจสอบคุณภาพ (quality control process) เพื่อให้มั่นใจเรื่องความถูกต้องของตำแหน่งเตียง เลเซอร์ และต้องเก็บข้อมูลของ electron density ของเครื่อง PET/CT เก็บไว้ในเครื่องคำนวณการกระจายปริมาณรังสี (radiation treatment planning software) ด้วย<sup>(10)</sup> สำหรับศูนย์รังสีรักษาที่ไม่มีเครื่อง PET/CT และไม่สามารถที่จะจัดทำผู้ป่วยได้เหมือนกับที่จะได้รับการฉายรังสีจริง การดึงข้อมูล PET/CT มาทำการจับคู่กับภาพ CT จาก CT simulation จะต้องระมัดระวัง เพราะตำแหน่งของก้อนมะเร็งจะไม่ตรงกัน (registration error) ในกรณีนี้แนะนำให้ใช้ภาพ PET/CT เป็นแนวทางในการกำหนดขอบเขตของ GTV เท่านั้น

หลังจากเก็บภาพ PET/CT ได้แล้วจะมีการส่งข้อมูลเข้ามายังเครือข่ายของคอมพิวเตอร์เพื่อการวางแผนการฉายรังสี นักฟิสิกส์การแพทย์จับคู่ภาพ CT และ PET แล้วแพทย์จึงเริ่มทำการกำหนดขอบเขตของ target volume และอวัยวะปกติข้างเคียง สำหรับการกำหนด GTV-PET มีเทคนิคต่างๆดังนี้

1. การกำหนดเป้าหมายที่ผิดปกติด้วยตาเปล่า (visual assessment)

เป็นวิธีการที่ง่ายที่สุด โดยแพทย์เลือก window width/level ของ CT และ PET โดยให้สามารถเห็นความแตกต่าง (contrast) ระหว่างบริเวณที่สงสัยว่าจะเป็นรอยโรคกับอวัยวะข้างเคียง ขึ้นตอนสำคัญคือต้องมั่นใจว่าการจับคู่ระหว่างภาพ PET และ CT ถูกต้อง แต่ปัญหาสำคัญของวิธีนี้คือหากมีการเปลี่ยน window width/level ของ PET ย่อมทำให้ขนาดของ target volume เปลี่ยนไปด้วยตามรูปที่ 2 ในหลายการศึกษาที่มีการใช้ window width/level ของ PET ต่างๆกัน เช่น Width 30,000; Level 15,000<sup>(11)</sup> หรือ 35,000; Level 30,000<sup>(12)</sup> เป็นต้น ซึ่งเมื่อปรับ window width/level แล้วจึงวาดก้อนมะเร็งตามวงแหวน(halo<sup>(12)</sup>)ที่ปรากฏในรูปที่จับคู่กัน (รูปที่ 3)

2. การกำหนดเป้าหมายโดยพิจารณาจากค่า Standardized uptake value (SUV)

แพทย์เวชศาสตร์นิวเคลียร์มักใช้ค่า SUV สูงสุด ( maximum SUV, SUVmax) มาช่วยในการตัดสินใจว่ารอยโรคนั้นมีแนวโน้มจะเป็นมะเร็งหรือไม่ ซึ่งแพทย์รังสีรักษาอาจนำค่า SUVmax มาช่วยกำหนดว่ารอยโรคใดควรได้รับหรือไม่ได้รับรังสี เช่น ค่า SUVmax > 2.5 มีแนวโน้มว่าจะเป็น malignant มากกว่า benign<sup>(13)</sup> แล้วจึงใช้ SUV นั้นมาช่วยกำหนดขอบเขตของ GTV-PET โดยเปิด window width/level ให้ได้ threshold ที่ SUV 2.5 แล้วจึงวาดขอบเขตของ GTV-PET (รูปที่ 3) ในบางกรณีอาจไม่ได้ใช้ค่า 2.5 เป็นตัวกำหนด แต่จะคิด threshold เป็นสัดส่วนเมื่อเทียบกับ SUVmax ซึ่งตัวเลขซึ่งมีการกล่าวถึงมากคือขอบเขตของก้อนมะเร็งที่ 40%<sup>(14,15)</sup>, 42%<sup>(16)</sup> ถึง 50%<sup>(17,18)</sup> ของ SUVmax แต่ก็มีงานวิจัยซึ่งศึกษาในมะเร็งปอดชนิด NSCLC ซึ่งแสดงให้เห็นว่าค่า threshold SUV มีความแตกต่างตามขนาดของรอยโรคกล่าวคือประมาณ 15% ในก้อนขนาดมากกว่า 5 ซม. 24% ในขนาด 3-5 ซม. และ 42% เมื่อขนาดก้อนเล็กกว่า 3 ซม. เป็นต้น<sup>(19)</sup>

ในการกำหนดขอบเขตของ target volume ในเครื่องคอมพิวเตอร์นั้น บาง software ไม่สามารถ import ค่า SUV มาได้จากเครื่อง PET/CT ดังนั้นจะต้องมีการคำนวณกลับเป็นหน่วยซึ่ง treatment planning software ทราบได้ เช่นกรณี software ของ Eclipse (Helios version 7.3.10, Varian, PA) จะแสดงผลเป็น MBq/cc ทำให้ต้องใช้สูตรในการคำนวณดังนี้

$$\text{SUV} = \text{ROI counts (Mbc/cc)} / [\text{injected dose(Mbc)/body weight(gram)}]$$

เมื่อคำนวณได้ค่า ROI counts เช่น ที่ SUV 2.5 ในผู้ป่วยตัวอย่าง รูปที่ 2 ได้ค่า 15000 MBq/cc จึงนำไปเปิด window level ที่ threshold ตามที่แสดงในรูปเป็นต้น

ในงานวิจัยของ Black <sup>(20)</sup> ศึกษาการกำหนด threshold SUV เพื่อให้ได้ปริมาณเท่ากับ target ให้มากที่สุด ในหุ่นทดลอง (phantom) โดยอิงจากค่า mean target SUV เนื่องจากเชื่อว่าการใช้สัดส่วนต่อ SUVmax อาจได้ค่าที่สูงผิดปกติในรายที่มีค่า SUVmax สูงมากๆ พบว่าสูตร **Threshold-SUV = 0.588 + [0.307 x (mean-target-SUV) ]** จะได้ปริมาณของ target ใกล้เคียงกับปริมาณของรอยโรคในหุ่นทดลองมากที่สุด ทั้งนี้ข้อจำกัดว่าสามารถใช้ได้ใน target ที่มี mean SUV > 2 และต้องไม่อยู่ใกล้กับบริเวณที่มี background SUV สูงๆเช่น mediastinum

สำหรับรอยโรคที่เคลื่อนที่ได้ เช่นก้อนที่ปอด จะพบว่าค่า SUVmax ของรอยโรคจะลดลง และก้อนขนาดใหญ่ขึ้น (ได้กล่าวไปแล้วเรื่อง ITV ข้างต้น) ขอบของก้อนจะมีค่า SUVลดลง ดังนั้นแพทย์จะต้องพิจารณาขอบเขต threshold SUV ซึ่งอาจต้องลดลง และหากเป็นไปได้ในอนาคตจะต้องมีการเก็บภาพแบบ gated PET/CT

### 3. source-to-background ratio (SBR)

ก้อนมะเร็งมักมี FDG uptake มากกว่าพื้นหลัง (background) ดังนั้นหากสามารถหาสัดส่วนของ FDG uptake บริเวณที่สงสัยว่าจะเป็นก้อนมะเร็งเทียบกับพื้นหลังว่าควรมีสัดส่วนเป็นเท่าไร อาจช่วยให้แพทย์รังสีรักษากำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็งได้ดีขึ้น Daisne <sup>(21)</sup> ทำการทดลองในหุ่นทดลองโดยใช้ขนาดของ source และความเข้มของ background (โดยให้ปริมาณ background โดยรอบ 100 ลบ.ซม.) ต่างๆกัน พบว่า SBR สามารถทำนายปริมาณของ source ได้โดยยังมีความสัมพันธ์กับ threshold ของ SUVmax ตามรูปที่ 4

ในทางปฏิบัติ ยังไม่มีเทคนิคใดเป็นวิธีการมาตรฐานในการกำหนดขอบเขตของ GTV-PET เนื่องจากขอบเขตดังกล่าวอาจมีความแตกต่างกันในมะเร็งต่างชนิด หรือแม้กระทั่งมะเร็งชนิดเดียวกัน แต่เมื่อทำ PET แล้วมีความแตกต่างของ FDG uptake (inhomogeneous tumor) ขนาดไม่เท่ากัน ความยาวต่างกันก็อาจทำให้ขนาดของ GTV-PET ที่แพทย์กำหนดด้วยแต่ละเทคนิคดังกล่าวข้างต้นแตกต่างกันมาก <sup>(22)</sup> โดยเฉพาะอย่างยิ่งรอยโรคซึ่งมีขนาดเล็กกว่า 5 ลบ.ซม. จะมีความไวต่อ threshold SUV ที่จะใช้ในการกำหนดขอบเขตของ GTV มาก (เนื่องจาก partial volume effect) นอกจากนี้ยังขึ้นกับ reconstruction algorithm และ smoothing filter ซึ่งใช้ในเครื่อง PET/CT แต่ละเครื่องด้วย <sup>(23)</sup> ดังนั้นแพทย์จะต้องอาศัยประสบการณ์ทางคลินิกและข้อมูลจากงานวิจัยเป็นเครื่องช่วยในการตัดสินใจในผู้ป่วยแต่ละราย

### ข้อมูลทางคลินิกของการใช้ PET/CT ในการแบ่งระยะของมะเร็งและขอบเขตของ GTV

ผู้ป่วยมะเร็งมักจะต้องได้รับการจัดระยะตาม TNM staging และจัดกลุ่มตาม stage grouping เพื่อจะได้ทราบเป้าหมายการรักษา PET ช่วยในการค้นหาการกระจายของมะเร็งซึ่งอาจหาไม่พบหากใช้ภาพ CT หรือ MRI ผู้ป่วยที่มีการกระจายของมะเร็งไปแล้วอาจไม่ได้รับประโยชน์ในการรักษาแบบหวังผลให้หายขาด แพทย์ผู้รักษาอาจเปลี่ยนวิธีการรักษาเช่นเปลี่ยนจากฉายรังสีเป็นให้ยาเคมีบำบัด เปลี่ยนบริเวณที่ต้องฉายรังสี หรือในบางกรณีอาจช่วยในการตัดสินใจผ่าตัดเอาการกระจายของก้อนมะเร็งออก (metastatectomy) ก็ได้ ดังรายงานของ Kruser <sup>(24)</sup>

ทำการศึกษเปรียบเทียบระหว่างการวางแผนการรักษาโดยใช้ CT อย่างเดียวหรือใช้ข้อมูลจาก PET/CT ร่วมด้วย ในผู้ป่วยมะเร็งปอด 38 ราย มะเร็งศีรษะและลำคอ 23 ราย มะเร็งเต้านม 8 ราย มะเร็งปากมดลูก 15 ราย มะเร็งหลอดอาหาร 9 รายและมะเร็งต่อมไทรอยด์ 18 ราย (รวมผู้ป่วยทั้งหมด 111 ราย) โดยทำ PET/CT ในขณะที่วางแผนการรักษาพบว่า PET/CT ทำให้ต้องเปลี่ยนแปลงวิธีการรักษา ปริมาณรังสี หรือ บริเวณที่ฉายรังสีอย่างมาก (major change)ถึง 35 ราย

มีงานวิจัยมากมายซึ่งกล่าวถึงการ ใช้ PET ในการแบ่งระยะของ โรคมะเร็งปอดชนิด non small cell มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งต่อมไทรอยด์ มะเร็งลำไส้เป็นต้น โดยทั่วไปภาพ PET มักไม่ช่วยให้รายละเอียดเกี่ยวกับ T stage มากนักเนื่องจาก PET ไม่ได้บอกความลึกของการลุกลามของก้อนมะเร็งปฐมภูมิ แต่มักจะช่วยกำหนดตำแหน่งของก้อนมะเร็งปฐมภูมิได้แม่นยำขึ้น นอกจากนี้ PET มักจะช่วยบอก N stage และ M stage ได้ดีกว่าภาพทางรังสีแบบเดิม มีข้อควรระวังคือหากผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดมาแล้วค่อยทำ PET อาจเกิด false negative เรียกว่า “metabolic stunning phenomenon” หรือเกิด false positive จาก inflammatory response ได้ โดยทั่วไปแนะนำให้ทำPET หลังจากได้ยาเคมีแล้ว 2-3 สัปดาห์เพื่อให้สามารถแปลผลได้อย่างถูกต้อง (25,26)

### มะเร็งปอด

การศึกษา meta-analysis เปรียบเทียบการใช้ CT และ PET ในการหา N stage ในผู้ป่วยมะเร็งปอด พบว่าการทำ CT มีความไวและความจำเพาะอยู่ที่ร้อยละ 60 และ 70 ตามลำดับ มีความถูกต้อง (accuracy) เพียงร้อยละ 65 ในขณะที่ภาพ PET ให้ความไวและความจำเพาะอยู่ที่ร้อยละ 79-84 และ 59-90 ตามลำดับ (27,28) การตัดสินใจว่าจะผ่าตัดทำ primary lung resection หรือทำ mediastinoscope จึงเป็นสิ่งสำคัญในผู้ป่วยที่มีข้อสงสัยว่าจะมีการลุกลามของต่อมไทรอยด์ในช่องอก (N2 disease) Dietlein (29) พบว่าโอกาสเกิดการกระจายที่ mediastinal node เมื่อ PET negative และ CT negative มีเพียงร้อยละ 4 แต่หาก PET negative และ CT positive จะมีโอกาสกระจายเพิ่มเป็นร้อยละ 8 จึงแนะนำว่าในกลุ่มที่ PET negative ก็น่าจะสบายใจได้ว่าไม่มีการลุกลามต่อมไทรอยด์เพราะกลุ่มที่มีต่อมไทรอยด์โต PET จะมีความไวสูงถึงมากกว่าร้อยละ 95 (นั่นคือ false negative น้อยกว่าร้อยละ 5 นั่นเอง) ในทางตรงข้ามโอกาสที่จะไม่เกิดการกระจายที่ mediastinal node ในกรณีที่ PET positive ไม่ว่าภาพ CT จะมีหรือไม่มีต่อมไทรอยด์โตมีสูงถึงร้อยละ 17 (false positive 17%) ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงควรทำ mediastinoscope ก่อนเพื่อให้ได้ N stage ที่ถูกต้องก่อนที่จะพิจารณาวางแผนการรักษาต่อไปซึ่งสอดคล้องกับคำแนะนำของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (30) กรณีดังกล่าวสามารถนำมาใช้ในการกำหนดขอบเขตของ mediastinal node ในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่จะได้รับรังสีเคมีบำบัดได้ด้วย สำหรับการค้นหาคำตอบการกระจายไปอวัยวะอื่นพบว่า PET ให้ความไวและ negative predictive value สูงมาก แปลว่าหากnegative ก็ไม่จำเป็นต้องทำการตัดชิ้นเนื้อบริเวณดังกล่าวเพื่อยืนยัน ทั้งนี้รวมถึงการค้นหาคำตอบการกระจายของกระดูกด้วย เพราะผู้ป่วยมะเร็งปอดมักมีการกระจายของกระดูกแบบ osteolytic lesion ดังนั้นหาก PET negative จึงไม่จำเป็นต้องทำ bone scan ซ้ำอีก (31) นอกจากนี้ มีรายงานว่า PET สามารถค้นหามะเร็งบริเวณอื่นซึ่งคาดไม่ถึงได้อีกร้อยละ 20 ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจไม่จำเป็นต้องได้รับการฉายรังสี (32) หรือไม่จำเป็นต้องผ่าตัด (33) หรือเปลี่ยนเป้าหมายการรักษาจากการรักษาแบบหายขาดเป็นแบบประคับประคอง (34) สำหรับการค้นหาคำตอบการกระจายที่ปอดบริเวณอื่น CT ยังคงเป็นวิธีหลักเนื่องจากมีความละเอียดของภาพสูงกว่าเว้นแต่ก้อนมะเร็งที่มีขนาดเล็กบางก้อนที่ uptake FDG มากๆซึ่งพบได้ไม่บ่อย สำหรับการกระจายที่สมอง MRI และ CT ยังคงให้รายละเอียดคืออยู่แล้ว แต่หากดูภาพ PET จะต้องมีภาพถ่าย PET แบบพิเศษสำหรับก้อนในสมองเนื่องจากเนื้อสมองเองมีการ uptake FDG มากอยู่แล้ว

Bradley<sup>(14)</sup> ทำการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC 26 ราย โดยการเปรียบเทียบการวางแผนการฉายรังสีด้วย PET/CT fusion เปรียบเทียบกับใช้ CT อย่างเดียวพบว่า PET/CT ทำให้ต้องเปลี่ยนระยะของโรคมะเร็งถึงร้อยละ 31 ทำให้ GTV ใหญ่ขึ้น 11 ราย (46%) และทำให้ GTV ลดลง 3 ราย (12%) ผลการศึกษานี้ไม่แตกต่างจากรายงานอื่นๆ เช่นของ Erdi<sup>(16)</sup> ซึ่งพบว่า PET/CT เพิ่มขนาดของ PTV ในผู้ป่วย 7 ใน 11 ราย ขณะที่ลดขนาดของ PTV 4 ใน 11 ราย

Mah<sup>(17)</sup> ทำการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะ 1A-3B 30 ราย พบว่า PET/CT ทำให้ผู้ป่วยร้อยละ 23 เปลี่ยนเป้าหมายการรักษาจากเพื่อหายขาดเป็นระดับประคอง และทำให้มีการเปลี่ยนแปลงขนาดของ PTV โดยลดลงในผู้ป่วยร้อยละ 24-70 และเพิ่มขึ้นร้อยละ 30-76 เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ CT อย่างเดียว ขึ้นอยู่กับแพทย์ที่วาดขอบเขตของ target (การศึกษานี้มีแพทย์รังสีรักษาที่วาดขอบเขต 3 คน) นอกจากนี้สิ่งที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งของ PET/CT คือสามารถลดความแตกต่างของการวาด target (ลด interobserver variability) ระหว่างแพทย์รังสีรักษาหลายๆคน<sup>(17,35-38)</sup>

PET เปลี่ยนแปลงขนาดของ target volume ในมะเร็งปอดอยู่ 2 ลักษณะคือ 1) GTV มีขนาดใหญ่ขึ้น เนื่องจาก PET สามารถค้นหาการลุกลามของต่อมน้ำเหลืองได้ดีกว่า CT 2) GTV มีขนาดเล็กลงในรายที่มี atelectasis เพราะ PET สามารถแยก target volume ออกจากบริเวณที่ปอดแฟบ(รูปที่ 5) ทำให้ RTOG symposium แนะนำว่าควรใช้ PET/CT ในการช่วยกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็งหากต้องการเพิ่มปริมาณรังสีให้กับก้อน (dose escalation) โดยการฉายรังสีแบบ 3 มิติหรือแบบปรับความเข้ม<sup>(2)</sup>

Van Baardwijk<sup>(11)</sup> ทำการทดลองวาด GTV ในผู้ป่วยมะเร็งปอด 33 ราย โดยต้องทำการทดลองหาค่า SBR ในหุ่นทดลองก่อน แล้วใช้ software เพื่อช่วยวาด target โดยอัตโนมัติ (autosegmentation) ในหุ่นทดลองพบว่า threshold อยู่ที่ 31-47% ของ SUVmax และในกรณี SBR มากกว่าหรือเท่ากับ 5 จะใช้ threshold ที่ 34% ของ SUVmax โดยผลการศึกษาในผู้ป่วยพบว่า SBR-based auto-contour มีความสัมพันธ์กับ gross primary tumor ที่ผ่าตัดออกมาและมีความไวในการตรวจพบการลุกลามที่ต่อมน้ำเหลือง 67% และมีความจำเพาะ 95% การทดลองนี้น่าสนใจแต่นำมาใช้ในทางปฏิบัติในศูนย์มะเร็งอื่นๆ ได้ยาก เนื่องจากต้องวัดค่า SBR เพื่อทำการ calibrate ค่า SUV ต่างๆ ไว้ก่อน การวิจัยที่สามารถนำมาใช้เทียบเคียงในทางปฏิบัติที่ง่ายกว่าคือ การวิจัยของ Yu<sup>(39)</sup> ซึ่งทำการเปรียบเทียบปริมาตรของก้อนมะเร็งจากผลการตรวจทางพยาธิวิทยาในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC จำนวน 15 รายซึ่งได้ทำ PET ก่อนทำการผ่าตัดพบว่า ค่าเฉลี่ยของ threshold ของ SUVmax เท่ากับ 31% และค่า absolute SUV เท่ากับ 3 จะได้ปริมาตรของก้อนมะเร็งจาก PET ที่ใกล้เคียงกับปริมาตรจากก้อนเนื้อที่ตัดออกมามากที่สุด

ข้อมูลของการใช้ PET/CT ในมะเร็งปอดชนิด small cell (SCLC) มีไม่มากแต่ให้ผลการศึกษาไปในแนวทางเดียวกับ NSCLC คือ PET/CT ทำให้มีการเปลี่ยนระยะจาก limited stage เป็น extensive stage ประมาณ 8-33 % และสามารถตรวจพบต่อมน้ำเหลืองซึ่งไม่เห็นด้วย CT ได้ประมาณร้อยละ 25<sup>(40, 41)</sup> PET มี positive predictive value สำหรับการค้นหาการกระจายที่ต่อมน้ำเหลืองนอกทรวงอกและการกระจายบริเวณอื่น (ยกเว้นสมอง) เท่ากับร้อยละ 98 และ 96 ตามลำดับ ในขณะที่ negative predictive value เท่ากับร้อยละ 100 และ 96 ตามลำดับ แต่การค้นหาการกระจายที่สมองมีความไวเพียงร้อยละ 46 ซึ่งแย่กว่า MRI<sup>(42)</sup>

#### มะเร็งศีรษะและลำคอ

PET ไม่ได้มีประโยชน์เหนือ CT หรือ MRI ในด้านการจัดระยะ T stage ในกรณีที่การตรวจร่างกาย CT หรือ MRI สามารถเห็นก้อนมะเร็งปฐมภูมิได้อยู่แล้ว ยกเว้นแต่ในรายที่เป็น neck node with unknown primary

หลังจากทำการตรวจร่างกาย และ CT หรือ MRI ซึ่ง PET สามารถค้นหาตำแหน่งมะเร็งปฐมภูมิได้ประมาณร้อยละ 25-30<sup>(43,44)</sup>

สำหรับ N-stage นั้น PET ให้ความไวและความจำเพาะที่ร้อยละ 96 และ 98.5 ตามลำดับซึ่งดีกว่า CT หรือ MRI อย่างเดียว<sup>(45)</sup> งานวิจัยโดย Murakami แนะนำให้ใช้ค่า standardized uptake value (SUV) เพื่อช่วยในการแปลผล PET โดยให้ต่อมน้ำเหลืองมีความผิดปกติเมื่อ maximum SUV มากกว่า 1.9, 2.5, และ 3.0 เมื่อต่อมน้ำเหลืองมีขนาด <10 มม., 10-15 มม., และ >15 มม. ตามลำดับ ซึ่งจะได้ค่าความไวร้อยละ 84 และ ความจำเพาะร้อยละ 99<sup>(46)</sup> สิ่งที่ต้องระวังคืออาจเกิด false positive ในรายที่เป็น reactive lymph node หรือ false negative ในรายที่เป็น micrometastasis หรือเป็น necrotic node ซึ่ง SUV อาจไม่สูงกว่าปกติ แพทย์รังสีรักษาจะต้องตัดสินใจว่าต่อมน้ำเหลืองนั้นๆควร จะได้รับการจัดเป็น positive node ซึ่งจะต้องได้รับปริมาณรังสีสูงหรือเป็นแค่ elective node ซึ่งจะได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่า

ผู้ป่วยที่ต่อมน้ำเหลืองไม่ได้ (clinically negative lymph node) ยังมีข้อถกเถียงกันอยู่ว่า PET จะมีประโยชน์ในการค้นหา occult node metastasis ได้ดีกว่า CT หรือ MRI หรือไม่เนื่องจาก PET มีความไวในกรณีดังกล่าวเพียงประมาณร้อยละ 50<sup>(47-49)</sup> ดังนั้นการตัดสินใจว่าจะให้ elective node irradiation ในรายที่เป็น clinically negative lymph node ยังคงต้องอาศัยข้อมูลทางสถิติเดิมอยู่ว่าต่อมน้ำเหลืองกลุ่มใดควรหรือไม่ควรได้รับการรักษา<sup>(50-52)</sup>

Dielt<sup>(53)</sup> ใช้ PET ในผู้ป่วยศีรษะและลำคอระยะ 3-4 จำนวน 49 รายก่อนเริ่มการรักษา พบว่า PET เปลี่ยนแปลงวิธีการรักษาถึง 20 ใน 49 ราย (41%) และได้ทำการรายงานอีกครั้ง<sup>(54)</sup> ในผู้ป่วยอีก 35 ราย พบว่า PET สามารถค้นหาการแพร่กระจายในผู้ป่วยร้อยละ 17 และพบมะเร็งปฐมภูมิอีกแห่งหนึ่ง (second primary cancer) อีกร้อยละ 11.4 และทำให้มะเร็ง upstage ถึงร้อยละ 34 ในขณะที่ downstage ร้อยละ 23 ซึ่งทำให้ต้องมีการเปลี่ยนแปลงบริเวณที่จะต้องฉายแสงในผู้ป่วยร้อยละ 57 รายงานของ Koshy<sup>(55)</sup> สนับสนุนว่า PET/CT เปลี่ยนระยะของมะเร็งในผู้ป่วย 5 ใน 36 ราย (14%) และทำให้ต้องเปลี่ยนปริมาตรที่ต้องได้รับการฉายรังสีในผู้ป่วย 5 ราย (14%) และเปลี่ยนแปลงปริมาณรังสีในผู้ป่วย 4 ราย (11%)

Dalsne<sup>(56)</sup> ทำการศึกษาเกี่ยวกับปริมาตรของรอยโรคใน CT, MRI และ PET ในผู้ป่วยมะเร็งบริเวณหลังช่องปาก หลังกล่องเสียง และกล่องเสียง 29 ราย พบว่าปริมาตรของรอยโรคเมื่อกำหนดด้วย CT หรือ MRI มีขนาดใหญ่กว่ารอยโรคซึ่งกำหนดด้วย PET และเมื่อเปรียบเทียบปริมาตรจาก CT, MRI และ PET กับขนาดก้อนจริงในผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงซึ่งได้รับการผ่าตัด พบว่าปริมาตรของก้อนมะเร็งจาก PET ใหญ่กว่าก้อนที่วัดได้จากการผ่าตัด แต่ให้ค่าใกล้เคียงกับปริมาตรจากการผ่าตัดมากที่สุดเมื่อเทียบกับปริมาตรจาก CT หรือ MRI ซึ่งให้ปริมาตรใหญ่กว่ามาก การศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่ายังไม่มีภาพทางการแพทย์ใดที่ดีพอจะทำนายขนาดของ GTV ได้ใกล้เคียงกับก้อนมะเร็งจริงได้ดีที่สุดแม้ว่าจะใช้ PET ข้อควรระวังสำหรับ PET เช่น ไม่สามารถตรวจพบก้อนที่มีขนาดเล็กหรืออยู่ตื้น (superficial lesion) เนื่องจาก partial volume effect ดังนั้นไม่ว่าจะใช้ภาพ CT MRI หรือ PET ยังจำเป็นต้องให้ margin กับ GTV เพื่อให้สามารถครอบคลุม microscopic extension ซึ่งก็คือ CTV นั่นเอง

รายงานการใช้ PET/CT สำหรับการวางแผนการฉายรังสีมีไม่มาก ส่วนใหญ่รายงานผลคล้ายรายงานของ Dalsne<sup>(56)</sup> กล่าวคือพบว่า GTV ซึ่งวาดจาก PET (GTV-PET) มักมีขนาดเล็กกว่า GTV ซึ่งวาดจาก CT หรือ MRI (GTV-CT) แต่จะสามารถค้นพบการลุกลามที่ต่อมน้ำเหลืองมากขึ้น (GTV-lymph node ใหญ่ขึ้นจาก PET) เช่นในรายงานของ Paulino<sup>(57)</sup> พบว่าปริมาตรของ GTV-PET และ GTV-CT เท่ากับ 20.3 ลบ.ซม. และ 37.2 ลบ.ซม. ตามลำดับ แต่ก็มี ร้อยละ 18 ของผู้ป่วยที่ GTV-PET ขอบเขตบางส่วนใหญ่กว่า GTV-CT นั้นหมายความว่าหาก



วางแผนการรักษาโดยขยายขอบเขตตาม GTV-CT อาจทำให้บางส่วนของ GTV-PET ไม่ได้รับรังสีอย่างเพียงพอ เช่นเดียวกับรายงานของ Ciernik<sup>(35)</sup> ซึ่งพบว่าการทำ PET ทำให้มีผู้ป่วยร้อยละ 17 ที่ทำให้ GTV ใหญ่ขึ้น และร้อยละ 33 ทำให้ GTV ขนาดเล็กลง

ความยากของการกำหนดขอบเขต GTV คือ หากมีข้อมูลทั้ง PET, CT และ MRI แพทย์รังสีรักษาจะเชื่อถือข้อมูลอย่างใดอย่างหนึ่งเป็นพิเศษ หรือวาด target โดยวาดคลุมจุดที่สงสัยทั้งจาก PET, CT และ MRI ซึ่งขณะนี้ไม่มีข้อมูลทางคลินิกว่าการวาด GTV แบบใดดีที่สุด ดังนั้นต้องพิจารณาเป็นรายๆ ไป ตามข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยรายนั้นๆ และพิจารณาถึงสมดุล ผลดี ผลเสียของการวาด PTV ใหญ่เกินไป (ซึ่งอาจทำให้อวัยวะข้างเคียงได้รับรังสี) และการวาด GTV เล็กเกินไปเพื่อช่วยเลี่ยงอวัยวะข้างเคียง (แต่อาจทำให้เกิดการกำเริบของมะเร็ง) เช่นรายงานของ Geets<sup>(58)</sup> ซึ่งทำการศึกษาการกระจายปริมาณรังสีในผู้ป่วยมะเร็งหลังช่องปาก กล่องเสียง และหลังกล่องเสียง รวม 18 ราย พบว่าเมื่อใช้ PET ในการวาด target volume จะมีขนาดเล็กกว่าใช้ CT อย่างเดียว และช่วยให้ปริมาณรังสีบริเวณต่อมน้ำลายทั้ง 2 ข้างลดลงไปด้วย แต่การศึกษานี้ไม่ได้ใช้ฉายรังสีในผู้ป่วยจริง Nishioka<sup>(59)</sup> ใช้ PET ช่วยในการกำหนดขอบเขตการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งหลังช่องปากและมะเร็งหลังโพรงจมูก 21 ราย ซึ่งพบว่า 15 ใน 22 ราย (71%) สามารถวางแผนการฉายรังสีเพื่อเลี่ยงต่อมน้ำลายข้างตรงข้ามได้ ไม่พบการกำเริบบริเวณ elective lymph node ที่ได้รับการฉายรังสีด้วย prophylactic dose ยกเว้น 1 รายที่มี elective lymph node ร่วมกับการกำเริบที่ก้อนมะเร็งปฐมภูมิ

การใช้ PET/CT ในการกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็งทำให้มีการใช้ PET/CT เพื่อช่วยในการวางแผนการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม Madani<sup>(60)</sup> ทำการศึกษาระยะที่ 1 เพื่อ escalate dose โดยใช้ PET/CT ในผู้ป่วยมะเร็งหลังช่องปาก หลังกล่องเสียง และกล่องเสียงรวม 41 รายโดยการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม 2 ระยะ ระยะแรกให้รังสีบริเวณ GTV 25 เกรย์ (dose level I) หรือ 30 เกรย์ (dose level II) ใน 10 ครั้ง ต่อด้วยระยะที่สองให้รังสี 2.16 เกรย์อีก 22 ครั้ง รวมได้รังสีทั้งหมด 72.5 เกรย์ (dose level I) หรือ 77.5 เกรย์ (dose level II) ใน 32 ครั้งที่มีบริเวณที่ PET-positive volume ในขณะที่ elective node ได้รังสี 56 เกรย์ (1.75 เกรย์/ครั้ง) ผลการรักษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม dose level I และ II มีอัตราการยุบหมดในผู้ป่วยร้อยละ 85.7 และ 81.2 ตามลำดับ มีผู้ป่วยที่มีการกำเริบทั้งหมด 14 ราย เป็น isolated regional relapse 1 ราย, isolated local relapse 3 ราย, locoregional relapse 9 ราย ในจำนวนนี้มีการกำเริบที่ boosted area 4 ราย การศึกษานี้แสดงให้เห็นประโยชน์ของการใช้ PET/CT ในการวางแผนด้วย IMRT แต่ระยะเวลาติดตามผู้ป่วยยังไม่นานมากนัก Soto<sup>(61)</sup> รายงานผลการรักษามะเร็งศีรษะและลำคอ จำนวน 61 ราย โดยผู้ป่วยทุกรายได้ทำ PET/CT ก่อนการฉายรังสี โดยมีมาตรฐานเวลาการติดตามผู้ป่วย 22 เดือน พบว่าผู้ป่วย 9 ราย (15%) มีการกำเริบเฉพาะที่ ในจำนวนนี้ 8 รายเกิดการกำเริบใน GTV-PET โดยพบว่าขนาดของ GTV มีผลต่อการกำเริบ สำหรับ mean SUV หรือ SUVmax ไม่มีความสัมพันธ์กับการกำเริบ ทั้งสองรายงานชี้ให้เห็นว่ามีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่มีการกำเริบนอกบริเวณ GTV-PET ดังนั้นจึงไม่ควรเชื่อเฉพาะข้อมูล PET แต่เพียงอย่างเดียว แพทย์รังสีรักษาจะต้องนำข้อมูลจาก CT MRI หรือการตรวจร่างกายมาประกอบด้วยเพื่อให้วาด GTV ได้ครอบคลุมยิ่งขึ้น อีกประการหนึ่งขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลทางคลินิกที่หนักแน่นว่าการเพิ่มปริมาณรังสีบริเวณ GTV-PET จะช่วยเพิ่มอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่หรือไม่ แม้ว่ามีความพยายามจะเพิ่มปริมาณรังสีในงานวิจัยบางชิ้น เช่น การใช้สารเภสัชรังสีซึ่งช่วยบอกถึงตำแหน่งที่เป็น hypoxic area<sup>(62-65)</sup> แต่ในแต่ละการศึกษาก็ยังมีผู้ป่วยไม่มากพอจะแนะนำได้ใช้ในเวชปฏิบัติได้

PET ยังมีบทบาทสำคัญในการแยกระหว่างการกำเริบของโรคหรือเป็นความผิดปกติจากผลของการรักษาเช่น fibrosis หรือการอักเสบ Lowe<sup>(66)</sup> พบว่า PET มีความไวและความจำเพาะ 100 % และ 93% ในขณะที่

CT หรือ MRI มีความไว 38 % และความจำเพาะ 85% และอาจช่วยให้ตัดสินใจในการทำ salvage treatment เร็วขึ้น<sup>(67)</sup> ในขณะที่อีกการศึกษา<sup>(68,69)</sup> พบว่า PET ให้ negative predictive value สูงถึง 91.3-100 % ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจยังไม่ต้องทำอะไรเพิ่มเติม และ positive predictive value 43-70 % ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจต้องทำการตรวจชิ้นเนื้อเพื่อยืนยัน โดยปกติแนะนำให้ทำ PET/CT เพื่อประเมินการตอบสนองหลังจากฉายรังสีครบแล้ว 12 สัปดาห์ Zheng<sup>(70)</sup> ทำการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่มีการกำเริบเฉพาะที่ 43 ราย พบว่า PET สามารถตรวจพบการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น 4 ราย สำหรับ 39 รายที่ไม่มีการแพร่กระจาย พบว่า PTV-CT (PTV เมื่อพิจารณาจากรูป CT อย่างเดียว) จะไม่ครอบคลุม PTV-PET (PTV ที่วาดโดยอาศัยข้อมูล PET ด้วย) ในผู้ป่วย 20 ราย (51%) นั่นหมายความว่าหากวางแผนการฉายรังสีตาม PTV-CT ปริมาณรังสีที่ PTV-PET ก็จะได้ไม่เพียงพอในผู้ป่วยถึง 13 ราย (33%) การศึกษานี้อยู่บนสมมติฐานว่า GTV จาก PET น่าจะมีความน่าเชื่อถือมากที่สุดในการทำนายตำแหน่งของการกำเริบของโรค

แม้ว่าจะมีข้อมูลว่าการใช้ PET/CT ช่วยลดความแตกต่างในการกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็งสำหรับผู้ป่วยมะเร็งปอด (interobserver variability) ดังได้กล่าวมาแล้วข้างต้น แต่สำหรับมะเร็งศีรษะและลำคอ interobserver variability จากการใช้ PET/CT อาจไม่ได้มีน้อยลงมากนักเมื่อเปรียบเทียบกับ interobserver variability จากการใช้ CT อย่างเดียว<sup>(71-73)</sup> ทั้งนี้อาจเป็นเพราะในการศึกษาต่างๆ ในมะเร็งศีรษะและลำคอมีการกำหนด protocol ในการวาด GTV-PET ไม่ดีนัก<sup>(74)</sup> หรือการเกิด physiologic uptake ในบริเวณศีรษะและลำคอครอบคลุมขอบเขตของการกำหนด GTV-PET

#### มะเร็งหลอดอาหาร

การรักษามะเร็งหลอดอาหารเพื่อให้หายขาดประกอบไปด้วยการผ่าตัด รังสีเคมีบำบัด หรือ การให้รังสีเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด ซึ่งทั้ง 3 วิธีสามารถเลือกใช้ได้โดยพิจารณาจากองค์ประกอบต่างๆ เช่น สภาพร่างกายและความพร้อมในการผ่าตัด ขนาดและระยะของก้อนมะเร็ง การลุกลามบริเวณต่อมน้ำเหลืองเป็นต้น เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารในคนไทยมักเป็นชนิด squamous cell และก้อนมะเร็งมักมีขนาดใหญ่และติดกับอวัยวะข้างเคียงทำให้รังสีรักษาไม่พบที่สำคัญเป็นอย่างยิ่ง อย่างไรก็ตามพบว่า การให้รังสีเคมีบำบัดมีอัตราการกำเริบเฉพาะที่สูงถึงร้อยละ 50<sup>(75)</sup> ซึ่งทำให้มีความพยายามใช้วิธีการเพิ่มปริมาณรังสีหรือให้การผ่าตัดตามหลังการให้รังสีเคมีบำบัดเพื่อหวังจะเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่<sup>(76-78)</sup> อย่างไรก็ตามผลการรักษา ก็ยังไม่เป็นที่น่าพอใจ สาเหตุหนึ่งนี้อาจอธิบายสาเหตุของการกำเริบเฉพาะที่คือความสามารถในการกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็ง เป็นที่ทราบกันดีแต่เดิมว่าการแบ่งระยะของมะเร็งหลอดอาหารอาศัยการเอ็กซเรย์กลืนแบบเรียม CT, MRI และการทำ endoscopic ultrasound (EUS) ซึ่งแต่ละต่างวิธีมีข้อจำกัดต่างกัน เช่น CT มีความถูกต้องในการแบ่งระยะก้อนมะเร็งเพียงร้อยละ 50-60<sup>(79,80)</sup> ซึ่งต่ำกว่า EUS ที่ร้อยละ 92<sup>(80)</sup> โดย EUS สามารถให้รายละเอียดของ T-stage ได้ดีมาก<sup>(81)</sup> กล่าวคือมีความไวและความจำเพาะสำหรับ T1-lesion เท่ากับร้อยละ 81.6 และ 99.4 ในขณะที่ความไวและความจำเพาะใน T4-lesions เท่ากับร้อยละ 92.4 และ 97.4 ตามลำดับ ในด้าน N-Stage พบว่า EUS มีความไวและความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 80 และ 70 ตามลำดับ<sup>(82)</sup> และความไวจะดีขึ้นจากร้อยละ 84.7 เป็นร้อยละ 96.7 หากมีการใช้ fine needle aspiration (FNA) ร่วมกับ EUS<sup>(83)</sup>

แม้ว่า EUS ดูเหมือนจะมีความไวกว่า CT แต่ก็มีข้อจำกัด กล่าวคือในผู้ป่วยที่มะเร็งก้อนใหญ่อาจไม่สามารถส่องกล้องผ่านบริเวณรอยโรค ทำให้การวินิจฉัย T และ N stage ผิดพลาด และไม่สามารถบ่งบอกบริเวณที่เป็น distal margin ของรอยโรคได้ นอกจากนี้การทำ EUS ยังขึ้นกับฝีมือแพทย์ที่ทำ (operator-dependent) และแยก

การอักเสบรอบรอยโรคจาก gross tumor (peritumor inflammation) ยาก ซึ่งอาจทำให้ประเมินรอยโรกว่ายาวกว่าที่ควรจะเป็น (overestimate length of tumor)

PET ช่วยในการแบ่งระยะของมะเร็งหลอดอาหารได้ เนื่องจากสามารถค้นหาตำแหน่งของมะเร็งปฐมภูมิของหลอดอาหารได้เนื่องจากมีความไวสูงถึงร้อยละ 95 ในการศึกษาของ Flamen<sup>(84)</sup> แต่ PET ไม่สามารถหาก้อนมะเร็งที่เป็น T1 lesion นอกจากนี้ PET สามารถวินิจฉัยมะเร็งระยะแพร่กระจายได้ถูกต้องกว่าค่าคือ accuracy เท่ากับ 82% เทียบกับ 64% (ใน CT ร่วมกับ EUS) เมื่อแบ่งระยะพบว่า upstaging 15% และ downstaging 7% เมื่อพิจารณาการลุกลามที่ต่อมน้ำเหลืองพบว่าความไวของ PET แยกกว่า EUS (33% เทียบกับ 81%, ตามลำดับ) แต่มีความจำเพาะสูงกว่า (89% เทียบกับ 67%, ตามลำดับ) ซึ่งได้รับการยืนยันจาก meta analysis (ดูตารางที่ 1) โดยพบว่าความสามารถค้นหาการแพร่กระจายของโรค (M-stage) ของ PET ที่มีความไวและความจำเพาะอยู่ที่ร้อยละ 67-71 และ 93-97 ตามลำดับ<sup>(82,85)</sup> ในขณะที่ CT มีความไวและความจำเพาะที่ร้อยละ 52 และ 91<sup>(82)</sup>

ตารางที่ 1 แสดงความไวและความจำเพาะจากการศึกษา metaanalysis ของ van Vliet<sup>(82)</sup>

Metastases	Investigation	Patient (n)	Sensitivity (95%CI)	Specificity (95%CI)
Regional lymph node	EUS	1841	0.80 (0.75-0.84)	0.70 (0.65-0.75)
Regional lymph node	CT	943	0.50 (0.41-0.60)	0.83 (0.77-0.89)
Regional lymph node	FDG-PET	424	0.57 (0.43-0.70)	0.85 (0.76-0.95)
Celiac lymph node	EUS	339	0.85 (0.72-0.99)	0.96 (0.92-1.00)
Abdominal lymph node	CT	254	0.42 (0.29-0.54)	0.93 (0.86-1.00)
Distant	CT	437	0.52 (0.33-0.71)	0.91 (0.86-0.96)
Distant	FDG-PET	475	0.71 (0.62-0.79)	0.93 (0.89-0.97)

Duong<sup>(86)</sup> ใช้ PET ในการช่วยประเมินระยะของโรคในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร 68 ราย พบว่า PET ทำให้แพทย์ต้องเปลี่ยนแนวทางการรักษาถึง 27 ราย (40%) โดย 12 รายเปลี่ยนจากการรักษาหวังผลหายขาดเป็นประคับประคอง อีก 3 รายเปลี่ยนจากประคับประคองเป็นหายขาด ในขณะที่อีก 12 รายเปลี่ยนวิธีการรักษา

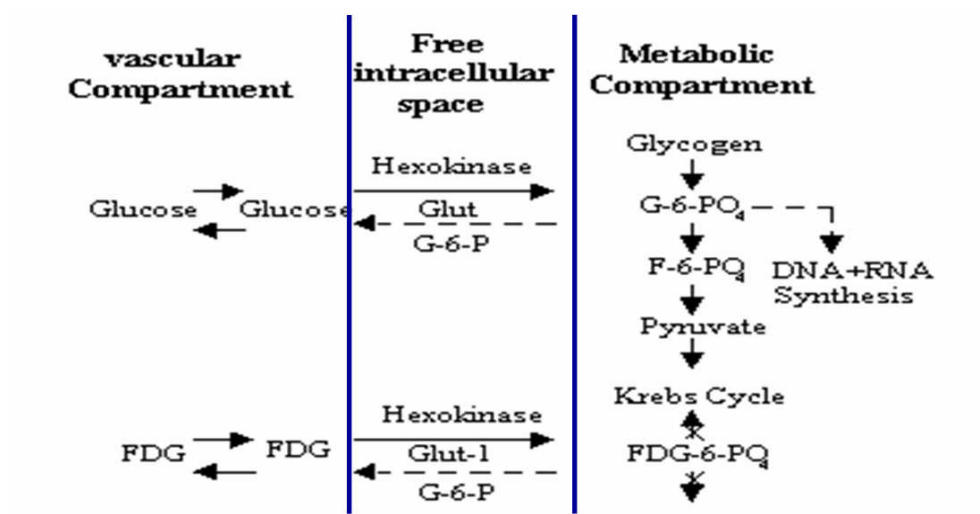
Leong<sup>(87)</sup> ใช้ PET ในการวางแผนการฉายรังสีในผู้ป่วย 21 ราย พบว่า PET ทำให้เปลี่ยนระยะของโรค 8 ราย (38%) ในจำนวนนี้ครึ่งหนึ่งพบการกระจายไปอวัยวะอื่น และอีกครึ่งหนึ่งพบการลุกลามต่อมน้ำเหลือง ผู้ป่วย 16 รายได้รับการวางแผนฉายรังสี โดยพบว่าหากใช้ข้อมูลจาก CT อย่างเดียวในการวางแผนฉายรังสีจะมีผู้ป่วยถึง 11 ราย ซึ่งบริเวณที่เป็น GTV-PET ไม่ได้รับรังสี ซึ่งบริเวณนี้อาจเป็นส่วนที่เรียกว่า geographic miss และทำให้เกิดการกำเริบในภายหลัง ดังนั้นการอาศัยข้อมูลจาก PET จึงเป็นสิ่งสำคัญในการกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็ง (GTV) Vrieze<sup>(88)</sup> พบว่าหากอาศัยข้อมูล PET ร่วมกับ CT และ EUS ในการกำหนดขอบเขตของต่อมน้ำเหลือง (GTV-lymph node, GTV-LN) จะพบว่ามีความไม่สอดคล้องกันได้ถึงเกือบร้อยละ 50 (เช่น PET positive แต่ CT หรือ EUS negative หรือในทางกลับกัน) แต่เนื่องจาก PET มีความไวต่ำกว่า EUS และหรือ CT แพทย์รังสีรักษาจึงไม่ควรลดขนาดของ GTV-LN (แม้ว่า PET จะ negative ที่ตำแหน่งนั้น) ในทางตรงข้าม PET มีความจำเพาะบริเวณต่อมน้ำเหลืองสูง (โอกาสเกิด false positive น้อย) ดังนั้นหาก PET positive ที่ต่อมน้ำเหลืองกลุ่มใด ควรจะเพิ่มต่อมน้ำเหลืองกลุ่มนั้นใน GTV-LN ด้วย (ถึงแม้ว่า CT และ EUS จะไม่สงสัยต่อมน้ำเหลืองต่อมนั้นก็ตาม)

PET ยังสามารถช่วยบอก proximal และ distal margin ของรอยโรคที่หลอดอาหาร ดังรายงานของ Zhong<sup>(89)</sup> ซึ่งทำการศึกษาค้นคว้าความยาวของรอยโรคของมะเร็งหลอดอาหารชนิด squamous cell ในผู้ป่วยมะเร็ง 36 ราย โดยใช้ PET เปรียบเทียบกับผลทางพยาธิวิทยา พบว่าการวัดความยาวของรอยโรคด้วย PET ซึ่งได้ความยาวใกล้เคียงกับความยาวที่วัดได้จากชิ้นเนื้อที่สุดคือ รอยโรคที่วัดจากค่า threshold SUV ที่ 2.5 และเมื่อเทียบขนาดรอยโรคที่ยาว  $\geq 5$  ซม. และ  $< 5$  ซม. พบว่า threshold ของ SUV max ที่ทำนายรอยโรคได้ใกล้เคียงที่สุดอยู่ที่ 20% และ 30% ของ SUV max ตามลำดับ ตัวเลขดังกล่าวพอช่วยให้แพทย์รังสีรักษากำหนดขอบเขตของ GTV จาก PET ได้ง่ายขึ้น สำหรับก้อนมะเร็งบริเวณ esophago-gastric junction มักเป็นบริเวณที่บอกขอบเขตของ distal margin ได้ยากจาก CT โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่กลืนน้ำหรือสารทึบรังสีไม่ได้ เพราะจะไม่สามารถบอกความหนาของรอยโรคได้แน่ชัด บริเวณนี้จึงเป็นอีกบริเวณที่ PET น่าจะช่วยกำหนดขอบเขตของ distal margin ได้ดีขึ้น อย่างไรก็ตามพึงระลึกไว้ว่าจะต้องมีการขยายขอบเขตจาก GTV เป็น CTV ด้วย<sup>(90)</sup> เนื่องจาก PET ไม่สามารถบอก microscopic extension ได้

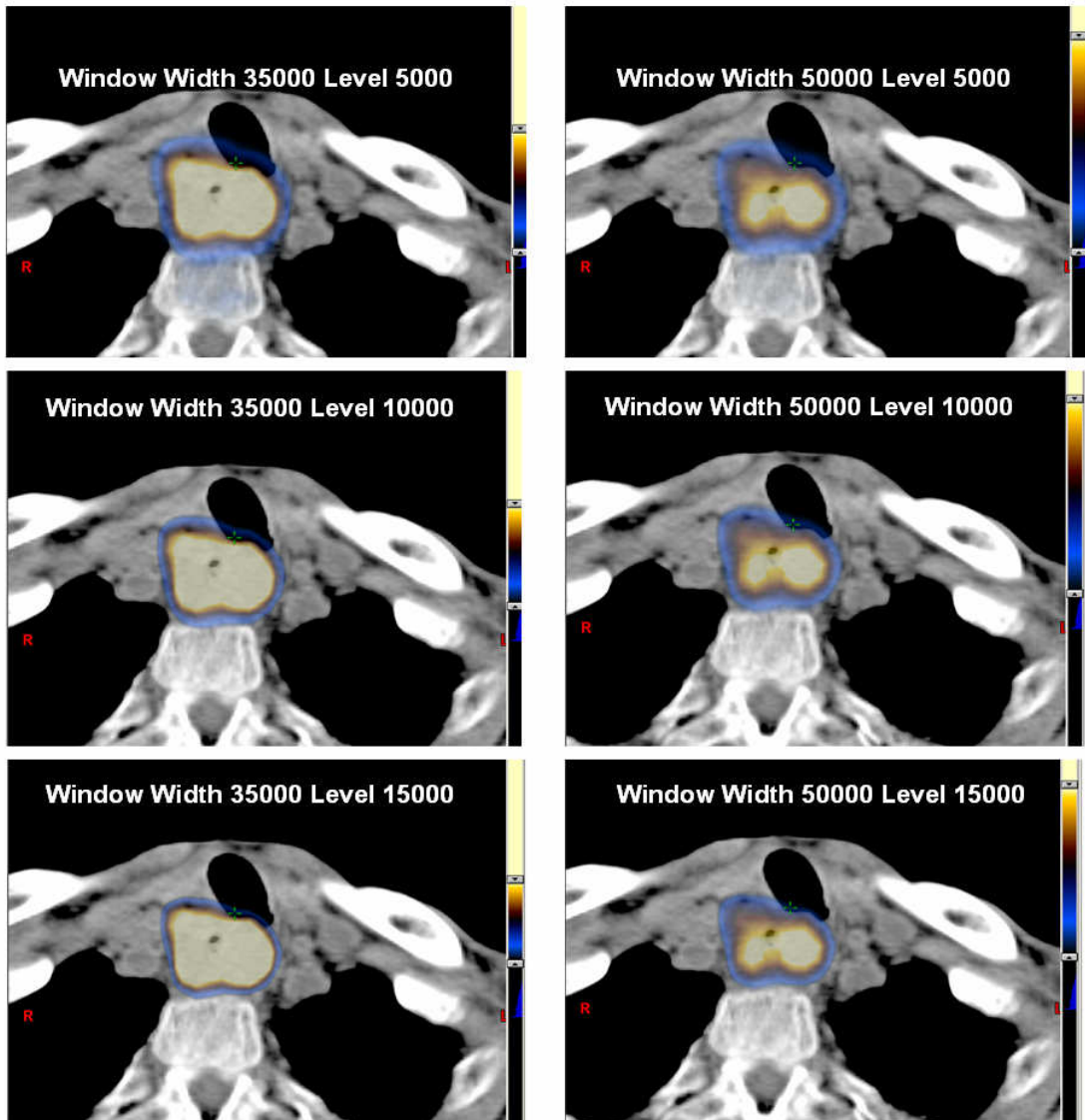
## สรุป

PET/CT มีบทบาทสำคัญในการรักษามะเร็ง เริ่มจากมีความถูกต้องในการแบ่งระยะสูง และสามารถนำภาพมาใช้ในคอมพิวเตอร์สำหรับการวางแผนการฉายรังสีได้ โดยมีการศึกษามากมายในมะเร็งปอด มะเร็งศีรษะและลำคอ มะเร็งหลอดอาหาร แต่วิธีการวาดขอบเขตของ GTV ในมะเร็งแต่ละชนิดยังไม่มีความมาตรฐาน และยังไม่ทราบว่าวิธีใดที่จะกำหนดขอบเขตของ GTV ให้ใกล้เคียงกับก้อนมะเร็งจริงในผู้ป่วยหรือในผลการตรวจทางพยาธิวิทยา PET ยังไม่สามารถตรวจก้อนมะเร็งที่มีขนาดเล็ก ต่อมน้ำเหลืองที่มีขนาดเล็ก หรือ microscopic extension และที่สำคัญยังไม่มีข้อมูลทางคลินิกแบบ randomized controlled trial ว่าการใช้ PET/CT ในการช่วยวางแผนการฉายรังสีจะทำให้อัตราการรอดชีวิต หรืออัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่สูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ข้อมูลแบบเดิมที่คุ้นเคย ดังนั้นแพทย์รังสีรักษาจะต้องอาศัยข้อมูลจากการตรวจอื่นๆ เช่น MRI, EUS หรือ diagnostic CT ตลอดจนข้อมูลทางคลินิกอื่น (ถ้ามี) และประสบการณ์ที่ผ่านมา เพื่อช่วยในการกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็ง และต่อมน้ำเหลืองที่มีความเสี่ยงโดยรอบได้แม่นยำที่สุด ซึ่งบ่อยครั้ง PET/CT สามารถให้คำตอบนี้ได้

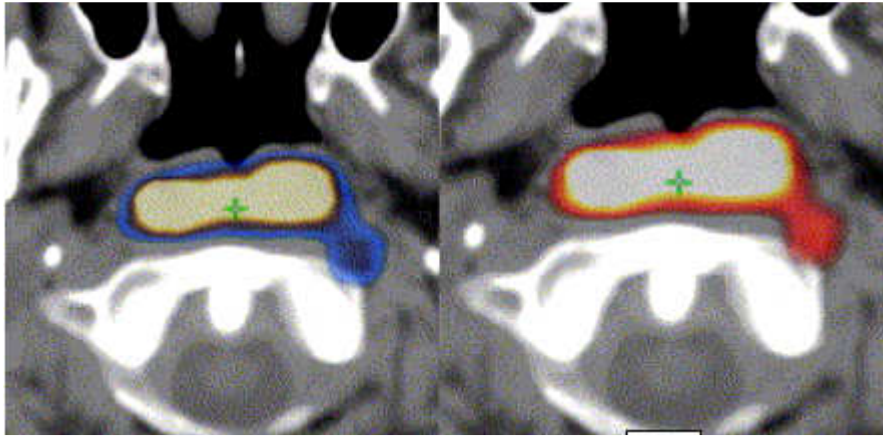
รูปที่ 1 แสดงกลไกการดูดซึมน้ำตาล และ FDG ผ่านเข้าไปในเซลล์ สังเกตว่าหลังจาก FDG ถูกดูดซึมเข้าเซลล์ จะไม่สามารถเมตาบอลิซึมผ่าน Krebs cycle ทำให้สามารถตรวจได้ด้วยเครื่อง PET



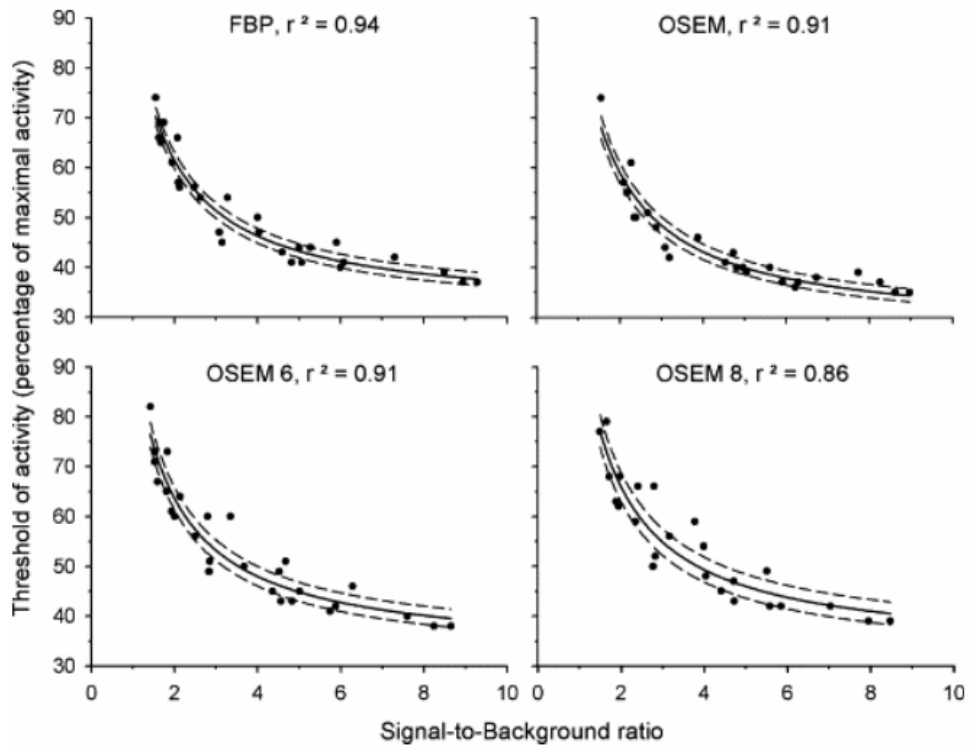
รูปที่ 2 แสดงภาพ PET จับคู่กับภาพ CT ที่ระดับ window width/level ต่างๆกัน สังเกตว่าที่ window level สูงขึ้น ขอบของ GTV-PET จะคมขึ้น ในขณะที่เมื่อ window level สูงขึ้น contrast ภายใน GTV-PET จะต่ำลง



รูปที่ 3 แสดงวงแหวนที่เกิดหลังจากปรับ window width level แล้ว

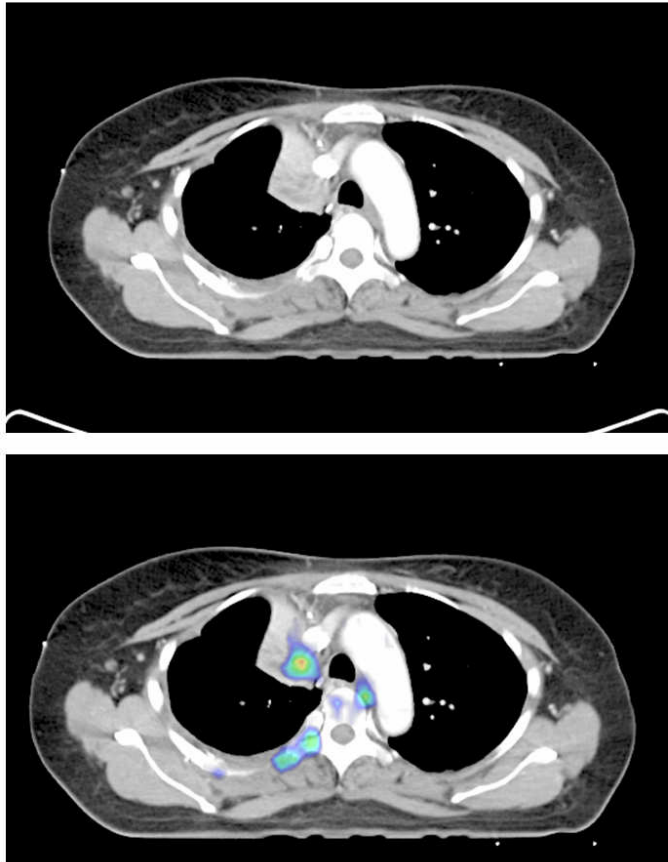


รูปที่ 4 แสดงกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง threshold SUV และ source-to-background ratio ในการทำนายปริมาณของ source ในรายงานของ Daisne (21) กราฟแต่ละรูปแสดง reconstruction algorithm ต่างๆกัน





รูปที่ 5 แสดงภาพก่อนมะเร็งบริเวณปอดซึ่งไม่สามารถแยกจากบริเวณที่เกิด atelectasis ในขณะที่ภาพ PET/CT ทำให้เห็นก้อนที่ปอดชัดขึ้น



## เอกสารอ้างอิง

1. Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA, Ter-Pogossian MM. Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. *J Nucl Med.* 1975;16:210-24.
2. Chapman JD, Bradley JD, Eary JF, Haubner R, Larson SM, Michalski JM, et al. Molecular (functional) imaging for radiotherapy applications: an RTOG symposium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:294-301.
3. Weissleder R, Mahmood U. Molecular imaging. *Radiology.* 2001 May;219(2):316-33.
4. Goo JM, Im JG, Do KH, Yeo JS, Seo JB, Kim HY, et al. Pulmonary tuberculoma evaluated by means of FDG PET: findings in 10 cases. *Radiology.* 2000 ;216:117-21.
5. Cook GJ, Wegner EA, Fogelman I. Pitfalls and artifacts in 18FDG PET and PET/CT oncologic imaging. *Semin Nucl Med.* 2004;34:122-33.
6. Gregoire V. Is there any future in radiotherapy planning without the use of PET: unraveling the myth. *Radiother Oncol.* 2004;73:261-3.
7. ICRU Report 50 : Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurement, 1993: 1-72
8. ICRU Report 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurement, 1999: 1-52
9. Vogel WV, van Dalen JA, Schinagl DA, Kaanders JH, Huisman H, Corstens FH, et al. Correction of an image size difference between positron emission tomography (PET) and computed tomography (CT) improves image fusion of dedicated PET and CT. *Nucl Med Commun.* 2006;27:515-9.
10. Westerterp M, Pruijm J, Oyen W, Hoekstra O, Paans A, Visser E, et al. Quantification of FDG PET studies using standardised uptake values in multi-centre trials: effects of image reconstruction, resolution and ROI definition parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:392-404.
11. van Baardwijk A, Bosmans G, Boersma L, Buijsen J, Wanders S, Hochstenbag M, et al. PET-CT-based auto-contouring in non-small-cell lung cancer correlates with pathology and reduces interobserver variability in the delineation of the primary tumor and involved nodal volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:771-8.
12. Ashamalla H, Guirgius A, Bieniek E, Rafla S, Evola A, Goswami G, et al. The impact of positron emission tomography/computed tomography in edge delineation of gross tumor volume for head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:388-95.
13. Paulino AC, Johnstone PA. FDG-PET in radiotherapy treatment planning: Pandora's box?, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:4-5.

14. Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, Miller TR, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59:78-86.
15. Miller TR, Grigsby PW. Measurement of tumor volume by PET to evaluate prognosis in patients with advanced cervical cancer treated by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53:353-9.
16. Erdi YE, Rosenzweig K, Erdi AK, Macapinlac HA, Hu YC, Braban LE, et al. Radiotherapy treatment planning for patients with non-small cell lung cancer using positron emission tomography (PET). *Radiother Oncol.* 2002;62:51-60.
17. Mah K, Caldwell CB, Ung YC, Danjoux CE, Balogh JM, Ganguli SN, et al. The impact of (18)FDG-PET on target and critical organs in CT-based treatment planning of patients with poorly defined non-small-cell lung carcinoma: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:339-50.
18. Nestle U, Walter K, Schmidt S, Licht N, Nieder C, Motaref B, et al. 18F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44:593-7.
19. Biehl KJ, Kong FM, Dehdashti F, Jin JY, Mutic S, El Naqa I, et al. 18F-FDG PET definition of gross tumor volume for radiotherapy of non-small cell lung cancer: is a single standardized uptake value threshold approach appropriate? *J Nucl Med.* 2006;47:1808-12.
20. Black QC, Grills IS, Kestin LL, Wong CY, Wong JW, Martinez AA, et al. Defining a radiotherapy target with positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:1272-82.
21. Daisne JF, Sibomana M, Bol A, Doumont T, Lonnew M, Grégoire V. Tri-dimensional automatic segmentation of PET volumes based on measured source-to-background ratios: influence of reconstruction algorithms. *Radiother Oncol.* 2003;69:247-50.
22. Nestle U, Kremp S, Schaefer-Schuler A, Sebastian-Welsch C, Hellwig D, Rube C, et al. Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer. *J Nucl Med.* 2005;46:1342-8.
23. Ford EC, Kinahan PE, Hanlon L, Alessio A, Rajendran J, Schwartz DL, et al. Tumor delineation using PET in head and neck cancers: threshold contouring and lesion volumes. *Med Phys.* 2006;33:4280-8.
24. Kruser TJ, Bradley KA, Bentzen SM, Anderson BM, Gondi V, Khuntia D, et al. The impact of hybrid PET-CT scan on overall oncologic management, with a focus on radiotherapy planning: a prospective, blinded study. *Technol Cancer Res Treat.* 2009;8:149-58.
25. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Bormans G, Balzarini J, Verhoef G, et al. [(18)F]FDG PET monitoring of tumour response to chemotherapy: does [(18)F]FDG uptake correlate with the viable tumour cell fraction? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:682-8.

26. Engles JM, Quarless SA, Mambo E, Ishimori T, Cho SY, Wahl RL. Stunning and its effect on 3H-FDG uptake and key gene expression in breast cancer cells undergoing chemotherapy. *J Nucl Med.* 2006 ;47:603-8.
27. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology.* 1999;213:530-6.
28. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: A review of the current evidence. *Chest* 2003;123:137S–146S.
29. Dietlein M, Weber K, Gandjour A, Moka D, Theissen P, Lauterbach KW, et al. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of potentially operable non-small cell lung cancer: priority for a PET-based strategy after nodal-negative CT results. *Eur J Nucl Med.* 2000;27:1598-609.
30. NCCN clinical practice guideline on oncology: non small cell lung cancer.  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf) (accessed on Jan26, 2010)
31. Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthelemy N, Ghaye B, Rigo P. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med.* 1998;25:1244-7.
32. Vansteenkiste J, Fischer BM, Dooms C, Mortensen J. Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systematic review. *Lancet Oncol.* 2004;5:531-40.
33. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet.* 2002 20;359:1388-93.
34. Mac Manus MP, Hicks RJ, Ball DL, Kalff V, Matthews JP, Salminen E, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography staging in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung carcinoma: powerful correlation with survival and high impact on treatment. *Cancer.* 2001;92:886-95.
35. Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, Reiner B, Burger C, Davis JB, et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57:853-63.
36. Caldwell CB, Mah K, Ung YC, Danjoux CE, Balogh JM, Ganguli SN, et al. Observer variation in contouring gross tumor volume in patients with poorly defined non-small-cell lung tumors on CT: the impact of 18FDG-hybrid PET fusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:923-31.
37. Steenbakkens RJ, Duppen JC, Fitton I, Deurloo KE, Zijp LJ, Comans EF, et al. Reduction of observer variation using matched CT-PET for lung cancer delineation: a three-dimensional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 ;64:435-48.

38. Ashamalla H, Rafla S, Parikh K, Mokhtar B, Goswami G, Kambam S, et al. The contribution of integrated PET/CT to the evolving definition of treatment volumes in radiation treatment planning in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:1016-23.
39. Yu J, Li X, Xing L, Mu D, Fu Z, Sun X, et al. Comparison of tumor volumes as determined by pathologic examination and FDG-PET/CT images of non-small-cell lung cancer: a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:1468-74.
40. Bradley JD, Dehdashti F, Mintun MA, Govindan R, Trinkaus K, Siegel BA. Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2004;22:3248-54.
41. Blum R, MacManus MP, Rischin D, Michael M, Ball D, Hicks RJ. Impact of positron emission tomography on the management of patients with small-cell lung cancer: preliminary experience. *Am J Clin Oncol.* 2004;27:164-71.
42. Brink I, Schumacher T, Mix M, Ruhland S, Stoelben E, Digel W, et al. Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:1614-20.
43. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer.* 2004;101:2641-9.
44. Dong MJ, Zhao K, Lin XT, Zhao J, Ruan LX, Liu ZF. Role of fluorodeoxyglucose-PET versus fluorodeoxyglucose-PET/computed tomography in detection of unknown primary tumor: a meta-analysis of the literature. *Nucl Med Commun.* 2008;29:791-802.
45. Schwartz DL, Ford E, Rajendran J, Yueh B, Coltrera MD, Virgin J, et al. FDG-PET/CT imaging for preradiotherapy staging of head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:129-36.
46. Murakami R, Uozumi H, Hirai T, Nishimura R, Shiraishi S, Ota K, et al. Impact of FDG-PET/CT imaging on nodal staging for head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:377-82.
47. Ng SH, Yen TC, Chang JT, Chan SC, Ko SF, Wang HM, et al. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. *J Clin Oncol.* 2006;24:4371-6.
48. Brouwer J, de Bree R, Comans EF, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR. Positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in the clinically negative neck: is it likely to be superior? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2004;261:479-83.
49. Krabbe CA, Dijkstra PU, Pruim J, van der Laan BF, van der Wal JE, Gravendeel JP, et al. FDG PET in oral and oropharyngeal cancer. Value for confirmation of N0 neck and detection of occult metastases. *Oral Oncol.* 2008;44:31-6.

50. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer*. 1990;66:109-13.
51. Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head Neck*. 1990 ;12:197-203.
52. Candela FC, Shah J, Jaques DP, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990;116:432-5.
53. Dietl B, Marienhagen J, Kühnel T, Schaefer C, Kölbl O. FDG-PET in radiotherapy treatment planning of advanced head and neck cancer--a prospective clinical analysis. *Auris Nasus Larynx*. 2006;33:303-9.
54. Dietl B, Marienhagen J, Kühnel T, Schreyer A, Kölbl O. The impact of FDG-PET/CT on the management of head and neck tumours: the radiotherapist's perspective. *Oral Oncol*. 2008;44:504-8.
55. Koshy M, Paulino AC, Howell R, Schuster D, Halkar R, Davis LW. F-18 FDG PET-CT fusion in radiotherapy treatment planning for head and neck cancer. *Head Neck*. 2005;27:494-502.
56. Daisne JF, Duprez T, Weynand B, Lonneux M, Hamoir M, Reychler H, et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology*. 2004;233:93-100.
57. Paulino AC, Koshy M, Howell R, Schuster D, Davis LW. Comparison of CT- and FDG-PET-defined gross tumor volume in intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61:1385-92.
58. Geets X, Daisne JF, Tomsej M, Duprez T, Lonneux M, Grégoire V. Impact of the type of imaging modality on target volumes delineation and dose distribution in pharyngo-laryngeal squamous cell carcinoma: comparison between pre- and per-treatment studies. *Radiother Oncol*. 2006;78:291-7.
59. Nishioka T, Shiga T, Shirato H, Tsukamoto E, Tsuchiya K, Kato T, et al. Image fusion between 18FDG-PET and MRI/CT for radiotherapy planning of oropharyngeal and nasopharyngeal carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53:1051-7.
60. Madani I, Duthoy W, Derie C, De Gerssem W, Boterberg T, Saerens M, et al. Positron emission tomography-guided, focal-dose escalation using intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68:126-35.
61. Soto DE, Kessler ML, Piert M, Eisbruch A. Correlation between pretreatment FDG-PET biological target volume and anatomical location of failure after radiation therapy for head and neck cancers. *Radiother Oncol*. 2008 ;89:13-8.
62. Thorwarth D, Eschmann SM, Paulsen F, Alber M. Hypoxia dose painting by numbers: a planning study. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2007;68:291–300.
63. Lee NY, Mechalakos JG, Nehmeh S, Lin Z, Squire OD, Cai S, et al. Fluorine-18-labeled fluoromisonidazole positron emission and computed tomography-guided intensity-modulated

- radiotherapy for head and neck cancer: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:2-13.
64. Lee N, Nehmeh S, Schöder H, Fury M, Chan K, Ling CC, et al. Prospective trial incorporating pre-/mid-treatment [<sup>18</sup>F]-misonidazole positron emission tomography for head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:101-8.
  65. Chao KS, Bosch WR, Mutic S, Lewis JS, Dehdashti F, Mintun MA, et al. A novel approach to overcome hypoxic tumor resistance: Cu-ATSM-guided intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49:1171-82.
  66. Lowe VJ, Boyd JH, Dunphy FR, Kim H, Dunleavy T, Collins BT, et al. Surveillance for recurrent head and neck cancer using positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 2000;18:651-8.
  67. Yao M, Graham MM, Smith RB, Dornfeld KJ, Skwarchuk M, Hoffman HT. Value of FDG PET in assessment of treatment response and surveillance in head-and-neck cancer patients after intensity modulated radiation treatment: a preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:1410-8.
  68. Kubota K, Yokoyama J, Yamaguchi K, Ono S, Qureshy A, Itoh M, et al. FDG-PET delayed imaging for the detection of head and neck cancer recurrence after radio-chemotherapy: comparison with MRI/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:590-5.
  69. Yao M, Smith RB, Graham MM, Hoffman HT, Tan H, Funk GF, et al. The role of FDG PET in management of neck metastasis from head-and-neck cancer after definitive radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:991-9.
  70. Zheng XK, Chen LH, Wang QS, Wu HB, Wang HM, Chen YQ, et al. Influence of FDG-PET on computed tomography-based radiotherapy planning for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:1381-8.
  71. Murakami R, Uozumi H, Hirai T, Nishimura R, Katsuragawa S, Shiraishi S, et al. Impact of FDG-PET/CT fused imaging on tumor volume assessment of head-and-neck squamous cell carcinoma: intermethod and interobserver variations. *Acta Radiol.* 2008 Jul;49(6):693-9.
  72. Breen SL, Publicover J, De Silva S, Pond G, Brock K, O'Sullivan B, et al. Intraobserver and interobserver variability in GTV delineation on FDG-PET-CT images of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:763-70.
  73. Riegel AC, Berson AM, Destian S, Ng T, Tena LB, Mitnick RJ, et al. Variability of gross tumor volume delineation in head-and-neck cancer using CT and PET/CT fusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:726-32.
  74. Berson AM, Stein NF, Riegel AC, Destian S, Ng T, Tena LB, et al. Variability of gross tumor volume delineation in head-and-neck cancer using PET/CT fusion, Part II: the impact of a contouring protocol. *Med Dosim.* 2009;34:30-5.

75. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 1992;326:1593-8.
76. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2002;20:1167-74.
77. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFC0 9102. *J Clin Oncol*. 2007;25:1160-8.
78. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol*. 2005;23:2310-7.
79. Halvorsen RA Jr, Magruder-Habib K, Foster WL Jr, Roberts L Jr, Postlethwait RW, Thompson WM. Esophageal cancer staging by CT: long-term follow-up study. *Radiology*. 1986;161:147-51.
80. Botet JF, Lightdale CJ, Zauber AG, Gerdes H, Urmacher C, Brennan MF. Preoperative staging of esophageal cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology*. 1991;181:419-25.
81. Pech O, May A, Günter E, Gossner L, Ell C. The impact of endoscopic ultrasound and computed tomography on the TNM staging of early cancer in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2223-9.
82. van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2008;98:547-57.
83. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon D, Ibdah JA, Antillon MR. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol*. 2008;14:1479-90.
84. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, De Wever W, Peeters M, Stroobants S, et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2000;18:3202-10.
85. van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PM, Pruijm J, Sloof GW, van Lanschot JJ, et al. Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:3805-12.
86. Duong CP, Demetriou H, Weih L, Thompson A, Williams D, Thomas RJ, et al. Significant clinical impact and prognostic stratification provided by FDG-PET in the staging of oesophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 ;33:759-69.
87. Leong T, Everitt C, Yuen K, Condrón S, Hui A, Ngan SY, et al. A prospective study to evaluate the impact of FDG-PET on CT-based radiotherapy treatment planning for oesophageal cancer. *Radiation Oncol*. 2006;78:254-61.



88. Vrieze O, Haustermans K, De Wever W, Lerut T, Van Cutsem E, Ectors N, et al. Is there a role for FGD-PET in radiotherapy planning in esophageal carcinoma? *Radiother Oncol.* 2004;73:269-75.
89. Zhong X, Yu J, Zhang B, Mu D, Zhang W, Li D, et al. Using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to estimate the length of gross tumor in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:136-41.
90. Gao XS, Qiao X, Wu F, Cao L, Meng X, Dong Z, et al. Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:389-96.