

PET Scan in GI Malignancy

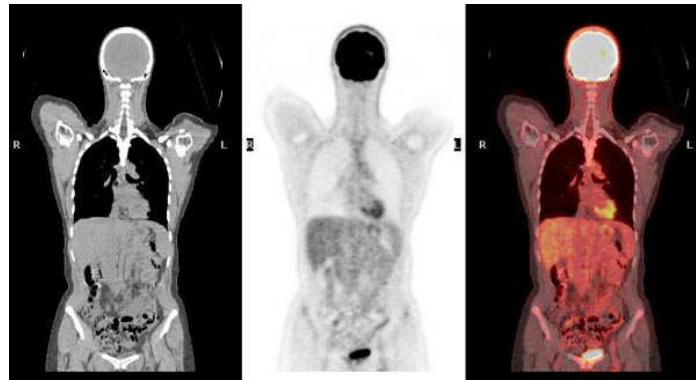
ผศ. พญ. คณิณี กิ่งเพชร
สาขาเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ภาควิชารังสีวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

Positron Emission Tomography (PET) เป็นเทคนิคการถ่ายภาพทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ที่ใช้ตรวจหาความผิดปกติของโรคได้ในระดับโมเลกุล โดยใช้สารเภสัชรังสีติดสลายกัมกับสารไอโซโทป (isotope) ที่ให้อนุภาคโพสิตรอน (positron particle) โดยสารเภสัชจะไปจับกับความผิดปกติที่ต้องการตรวจแล้วอนุภาคโพสิตรอน จะเปล่งแสงออกมาให้เห็นโดยการถ่ายภาพด้วยเครื่อง PET Scan

การตรวจด้วยเครื่อง PET Scan มีประโยชน์มากในการวินิจฉัยและรักษาโรคในปัจจุบัน โดยเฉพาะโรคมะเร็งเนื่องจากการถ่ายภาพในระดับโมเลกุล จึงสามารถตรวจพบความผิดปกติของโรคได้ก่อนเทคนิคการถ่ายภาพที่ให้ข้อมูลทางกายวิภาค (anatomical imaging) เช่น Computed Tomography (CT) หรือ Magnetic Resonance Imaging (MRI)

PET/CT Scan เป็นเครื่องมือที่เกิดจากการผสมผสานกันระหว่างเครื่อง PET Scan และเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computed Tomography ,CT) ซึ่งทำให้สามารถบอกตำแหน่งที่แน่นอนของรอยโรคได้แม่นยำมากยิ่งขึ้น (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 ภาพสแกน ^{18}F -FDG PET/CT ที่ปกติ

ภาพซ้ายมือ แสดงภาพที่ได้จากเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ภาพกลาง แสดงภาพที่ได้ PET Scan ภาพขวามือ แสดงภาพที่ได้จากผสมผสานกัน (fused image) ระหว่างเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ และPET Scan

ในปัจจุบันการตรวจ PET Scan หรือ PET/CT Scan มีบทบาทอย่างมากในโรคมะเร็ง เนื่องจากสามารถ

- ประเมินระยะของมะเร็ง (staging)
- ประเมินการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง

- ช่วยวินิจฉัยแยกก้อนมะเร็งที่ยังเหลืออยู่ (residual) ออกจากเนื้อเยื่อที่ตายแล้ว (necrosis) ที่เป็นผลจากการรักษาโดยเฉพาะภายหลังการรักษาด้วยการผ่าตัดหรือฉายแสง
- ช่วยบ่งบอกว่ามะเร็งมีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษาอยู่หรือไม่ และสมควรเปลี่ยนยาหรือไม่ โดยจะเห็นการตอบสนอง ก่อนที่จะเห็นการเปลี่ยนแปลงขนาดจาก CT หรือ MRI
- ช่วยวินิจฉัยแยกกระหว่างเนื้องอกชนิด benign และ malignant

สารเภสัชรังสีที่ใช้ในการตรวจ PET Scan

สารเภสัชรังสีที่ใช้ในการตรวจ PET Scan ที่ใช้กันมากที่สุดในปัจจุบันคือ ^{18}F -FDG (Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose) ซึ่ง FDG เป็น glucose analog จะถูกนำเข้าสู่เซลล์เช่นเดียวกับกลูโคส การจับของสารนี้กับเนื้อเยื่อจะบ่งถึง metabolic activity ของเซลล์ ซึ่งจะพบ metabolic activity สูงในเซลล์มะเร็งและการอักเสบต่างๆ การคำนวณ metabolic activity ของเซลล์ในทางคลินิกนิยมใช้ค่า Standardized Uptake Value (SUV) ซึ่งสามารถวัดได้จากเครื่อง PET Scan โดยค่า SUV ที่วัดได้เป็นส่วนสำคัญของปริมาณ FDG ในก้อนเนื้ออกเทียบกับการกระจายของ FDG ในเนื้อเยื่อทั่วร่างกาย ดังสมการ ¹

$$SUV = \frac{\text{measured activity at the region of interest (mCi/ml)} \times \text{body weight (g)}}{\text{injected dose (mCi)}}$$

ซึ่งโดยทั่วไปเกณฑ์การวินิจฉัยว่าก้อนเนื้ออกนั้นเป็น malignant หรือไม่ มักนิยมใช้ค่า cut off ของ SUV ที่ 2.5 แต่มีปัจจัยหลายประการที่มีผลต่อค่า SUV ได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือด น้ำหนักตัวของผู้ป่วย ระยะเวลาที่ถ่ายภาพหลังจากฉีด FDG, ขนาดของก้อน (partial volume effect), dose extravasation, เทคนิคการสร้างภาพ (reconstruction) ²

การเตรียมผู้ป่วยและวิธีการตรวจ ^{18}F -FDG PET Scan

เหตุผลสำคัญในการเตรียมตัวผู้ป่วย คือเพื่อลดการสะสมของ FDG ในเนื้อเยื่อปกติให้น้อยที่สุด เพื่อให้ง่ายต่อการแปลผล ซึ่งการเตรียมผู้ป่วยที่ควรทราบมีดังนี้³

1. งดอาหารอย่างน้อย 4-6 ชั่วโมง ก่อนฉีด ^{18}F -FDG ทั้งนี้เพื่อให้มีระดับกลูโคสในเลือดน้อยกว่า 150 mg/dl ซึ่งการมีระดับกลูโคสในเลือดต่ำ จะทำให้ ^{18}F -FDG เข้าสะสมในเซลล์มะเร็งได้ดี รวมทั้งเพื่อให้ insulin ในเลือดมีระดับต่ำ ทำให้ลดการสะสมของ FDG ในตับกล้ามเนื้อ และกล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่งจะทำให้ง่ายต่อการอ่านและการแปลผล PET Scan
2. ไม่ควรออกกำลังกาย แบบที่ต้องใช้กล้ามเนื้ออย่างหนัก (strenuous exercise) ในวันก่อนตรวจและวันที่ทำการตรวจ ทั้งนี้เพื่อลดการสะสมของ FDG ในกล้ามเนื้อ
3. ควรรับประทานอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตต่ำและควรงดคาเฟอีน, แอลกอฮอล์ ในวันก่อนตรวจและวันที่ทำการตรวจ เพื่อช่วยลดการสะสมของ FDG ที่กล้ามเนื้อหัวใจ

วิธีการตรวจ $^{18}\text{F-FDG}$ PET Scan : ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจระดับน้ำตาลในเลือด ซึ่งไม่ควรสูงกว่า 150 mg/dl จากนั้นจะฉีด $^{18}\text{F-FDG}$ ปริมาณ 10 มิลลิวูรี (mCi) หรือ 0.22 มิลลิวูรีต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เข้าทางหลอดเลือดดำ จากนั้นรอประมาณ 1 ชั่วโมง เพื่อให้ $^{18}\text{F-FDG}$ จับกับเนื้อเยื่อได้ดี จึงทำการถ่ายภาพทั้งตัว ซึ่งใช้เวลาในการถ่ายภาพประมาณ 30 -40 นาที

การใช้ประโยชน์ทางคลินิกของ $^{18}\text{F-FDG}$ PET Scan

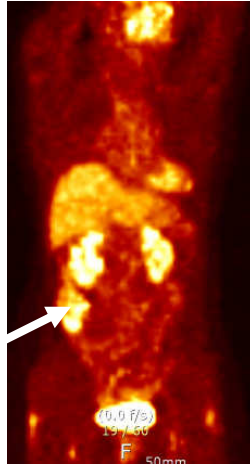
ข้อบ่งชี้ของการตรวจ $^{18}\text{F-FDG}$ PET Scan ในมะเร็งหลายชนิดที่ได้มีการศึกษาจนเป็นที่ยอมรับว่ามีประโยชน์คุ้มค่า (cost effective) ได้แก่ non-small cell lung cancer, lymphoma, breast cancer, esophageal cancer, colorectal cancer (ตารางที่1) แต่ในที่นี้จะขอกกล่าวถึงมะเร็งของระบบทางเดินอาหารเท่านั้น

ตารางที่ 1. Approved clinical applications of $^{18}\text{F-FDG}$ PET in oncology by the Center for Medicare and Medicaid Services (CMS)

Indications	Type of cancer
Diagnosis, staging, restaging	Non-small cell lung cancer Esophageal cancer Colorectal cancer Lymphoma Melanoma Head and neck cancer Thyroid (non-iodine avid well differentiated cancer with rising serum thyroglobulin)
Staging, restaging and therapy monitoring	Breast cancer (not for regional lymph node)

Colorectal Cancer

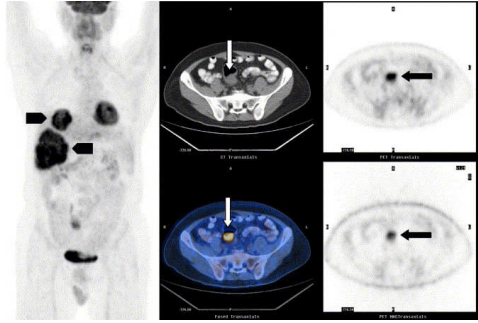
Diagnosis : มีหลายการศึกษาพบว่า $^{18}\text{F-FDG}$ PET มีบทบาทในการตรวจหา primary carcinoma ในลำไส้ใหญ่ โดยมีความไว(sensitivity) ต่างๆ กันประมาณ 72-89% ⁴⁻⁵ ซึ่งลักษณะของความผิดปกติที่เห็นจาก $^{18}\text{F-FDG}$ PET Scan จะมีลักษณะเป็น focal hypermetabolic lesion (ดังรูปที่ 2)



รูปที่2 Whole body ^{18}F -FDG PET MIP ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ บริเวณที่เป็นก้อนมะเร็งจะเห็นเป็นลักษณะ focal hypermetabolic lesion (ลูกศรชี้)

Staging : ในปัจจุบันยังไม่มีที่ใช้อย่างแน่นอนในกรณีpreoperative staging ที่ผู้ป่วยสามารถหายขาดได้จากการผ่าตัด แต่แนะนำให้ทำเป็น baseline ในกรณีของผู้ป่วยที่เป็น advanced stage disease ก่อนที่จะให้ยาเคมีบำบัด ทั้งนี้เพื่อจะได้ประเมินการตอบสนองของเนื้องอกต่อยาเคมีบำบัด โดยพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงการสะสมของ FDG และค่า SUV ในก้อนเนื้องอกอย่างรวดเร็ว หลังจากเริ่มการรักษาด้วยเคมีบำบัด ซึ่งสามารถใช้พิจารณาการปรับการรักษาให้เหมาะสมได้เร็วขึ้น โดยไม่ต้องรอให้การรักษาสิ้นสุดสมบูรณ์⁵

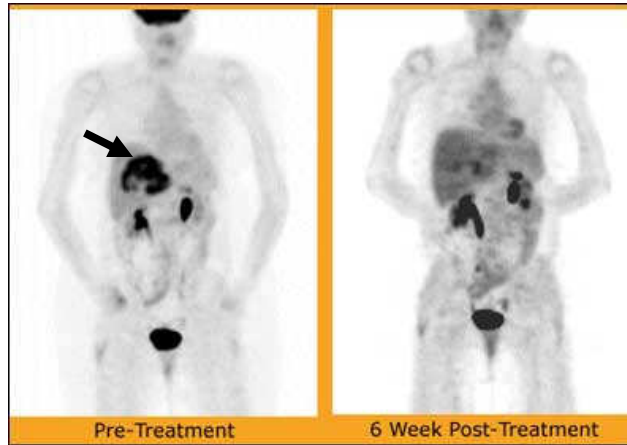
Detection of Tumor Recurrence : ปกติแล้วเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT) จะใช้เป็น first – line imaging modality ในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง (recurrence) แต่พบว่า CT โดยส่วนใหญ่แล้วจะตรวจพบความผิดปกติได้น้อยกว่า ^{18}F -FDG PET โดยเฉพาะจำนวนของก้อนของมะเร็งที่กระจายมาที่ตับ⁶ และ มักจะไม่สามารถแยกการเปลี่ยนแปลงที่เกิดจากการผ่าตัด (necrosis, fibrosis) ออกจาก local tumor recurrence ได้ มีการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่า ^{18}F -FDG PET มีความไว 97% และจำเพาะ 76% ในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของโรค และพบว่า ^{18}F -FDG PET มีความไวในการวินิจฉัย liver metastasis 95% ขณะที่ CT มีความไว 65% และ MRI มีความไว 76%⁷ (รูปที่3)



รูปที่3 ภาพWhole-body ^{18}F -FDG PET/CT ของผู้ป่วย rectosigmoid adenocarcinoma ที่มีการกระจายของมะเร็งมาที่ตับ , ภาพซ้ายมือ เป็นภาพ Whole-body FDG PET MIP แสดง liver metastases (ลูกศรชี้),ภาพกลางบนเป็นภาพ transaxial CT และภาพกลางล่างเป็นภาพ fused image แสดง primary lesion ที่ rectosigmoid ,ภาพขวาบนและล่างเป็นภาพ nonattenuation-correction PET (transaxial view) แสดง primary lesion ที่ rectosigmoid

ในกรณีนี้ผู้ป่วยมีระดับ CEA สูงผิดปกติแต่การตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ CT หรือการตรวจทาง anatomical imagings อื่นๆ ไม่พบความผิดปกตินั้น จากการศึกษาของ Flanagan และคณะ⁸ พบว่า ^{18}F -FDG PET มี positive predictive value ที่ 89% และ negative predictive value 100% โดยการศึกษาดังกล่าวผู้ป่วยมีระดับ CEA ในเลือดอยู่ระหว่าง 10-45 ng/ml

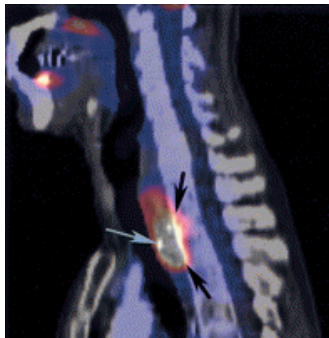
Monitoring Response of Therapy : ในการตรวจ ^{18}F -FDG PET ปริมาณการสะสมของ FDG ในเนื้อเยื่อสามารถบอกได้จากค่า SUV ซึ่งค่านอกจากจะใช้ทำนายโอกาสการเป็นมะเร็งแล้ว ยังพบว่าค่าความหนาแน่นของค่า SUV ที่เปลี่ยนแปลงไปในช่วงก่อนและระหว่างการให้การรักษาสามารถใช้ประเมินการตอบสนองของมะเร็งต่อการรักษาได้(รูปที่ 4)ซึ่งทำให้แพทย์ผู้รักษาสามารถตัดสินใจเลือกแนวทางการรักษาได้อย่างถูกต้อง มีรายงานการศึกษาพบว่าการเปลี่ยนแปลงของค่า SUV (15 % reduction ที่ 4-6 สัปดาห์แรกของการรักษา) จะช่วยแยกผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด (responder) ออกจากผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด (nonresponder) โดยมีความไว (sensitivity) 100% และความจำเพาะ (specificity) 90%⁹



รูปที่ 4 ภาพ Whole-body ^{18}F -FDG PET/CT ของผู้ป่วย rectosigmoid adenocarcinoma ที่มีการกระจายของมะเร็งมาที่ตับ , ภาพซ้ายมือ เป็นภาพ Whole-body FDG PET MIP แสดง liver metastasis (ลูกศรชี้) ก่อนการรักษา , ภาพขวามือเป็นภาพ Whole-body FDG PET MIP ภาพหลังการรักษาที่ 6 สัปดาห์ แสดงการตอบสนองโรคต่อการรักษา จะเห็นว่าการลดลงของปริมาณการสะสมของ FDG อย่างมากที่ก้อนมะเร็ง

Esophageal Cancer

Diagnosis : พบว่า ^{18}F -FDG PET มีความไว (sensitivity) ในการตรวจหา primary esophageal cancer ที่ 90-100% ¹⁰⁻¹¹ แต่ก็อาจให้ผล false positive ได้หากผู้ป่วยมี esophagitis หรือมีการอักเสบของหลอดอาหาร ซึ่งความผิดปกติของมะเร็งหลอดอาหารที่พบใน ^{18}F -FDG PET จะมีลักษณะเป็น focal and intense (รูปที่ 5)



รูปที่ 5 ภาพ ^{18}F -FDG PET/CT (Sagittal fused image) ของผู้ป่วย มะเร็งหลอดอาหาร แสดง focal and intense hypermetabolism (ลูกศรชี้)

Staging : พบว่า ^{18}F -FDG PET มีความแม่นยำ (accuracy) สำหรับ local nodal involvement ต่ำกว่า CT-EUS (endoscopic ultrasound) แต่มีความแม่นยำและความไวสำหรับ distant metastasis สูงกว่า CT-EUS ¹²

Prognosis and Response to Therapy : มีการศึกษาพบว่าค่า SUV ของก้อนมะเร็งซึ่งมากกว่า 7 (max SUV >7) จะสัมพันธ์กับการมีชีวิตรอดที่สั้นลงอย่างมาก ¹¹ และการลดลงของค่า SUV ภายหลังจากการให้ยาเคมีบำบัดจะช่วยพยากรณ์การตอบสนองของมะเร็งต่อเคมีบำบัดได้ โดยส่วนใหญ่แล้ว

มักจะตรวจ ^{18}F -FDG PET เพื่อประเมินการตอบสนองของการรักษา ในสัปดาห์ที่ 3-6 แรกของการรักษา

Recurrence and Restaging : พบว่า ^{18}F -FDG PET มีความไว (sensitivity) สูงเกือบ 100% แต่มีความจำเพาะ (specificity) ต่ำ ประมาณ 55- 57% ในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของโรค (recurrence) ที่บริเวณ peri anastomotic lesion แต่ ^{18}F -FDG PET มีความแม่นยำ (accuracy) สูง ประมาณ 90% สำหรับการวินิจฉัย distant metastases ซึ่งสูงกว่า CT ¹³

Gastric Carcinoma

พบว่าความไว(sensitivity) ของ ^{18}F -FDG PET ในการวินิจฉัย locally advanced gastric cancer ขึ้นอยู่กับ microscopic growth type (โดยมี sensitivity ที่ 83% ใน intestinal growth type และ 41% ใน non intestinal type) นอกจากนี้ ^{18}F -FDG PET ยังมีความไวไม่สูงในการตรวจหา regional lymph node metastasis ของมะเร็งกระเพาะอาหาร (sensitivity อยู่ระหว่าง 34% - 50%) ซึ่งต่ำกว่า CT ¹⁵

สำหรับการตรวจหาการกลับเป็นซ้ำของโรค พบว่า ^{18}F -FDG PET มี sensitivity และ specificity เพียง 70% และ 69% ตามลำดับ ¹⁶

การประเมินการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด Ott และคณะ¹⁷ รายงานว่าผู้ป่วยที่มี SUV ลดลง $\geq 35\%$ เมื่อเทียบกับ SUV เดิมก่อนการรักษา ภายหลังจากให้ cisplatin สามารถพยากรณ์ได้ว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัด

Hepatocellular Carcinoma

^{18}F -FDG PET มีความไว(sensitivity) ต่ำในการตรวจหา primary hepatocellular carcinoma โดย ^{18}F -FDG PET จะมีบทบาทในการตรวจหา extrahepatic spread มากกว่า

Cholangiocarcinoma และ Gallbladder cancer

^{18}F -FDG PET มีความไว(sensitivity) ต่ำในการตรวจหา primary lesion แต่ FDG-PET จะมีบทบาทในการตรวจหา metastatic lesion มากกว่า มีรายงานว่า FDG-PET สามารถเปลี่ยนแปลงแนวทางการรักษาผู้ป่วย cholangiocarcinoma และมะเร็งถุงน้ำดีได้ประมาณ 30% ของผู้ป่วย¹⁸

Pancreatic Cancer

FDG-PET มีบทบาทในการประเมิน nonlocoregional และ extra abdominal metastatic lesion แต่บทบาทของ FDG-PET ในการ initial diagnosis ยังไม่ชัดเจน พบว่ามะเร็งชนิด insulinoma, glucagonoma และ VIPoma นั้นไม่จับ FDG ดังนั้นในมะเร็งเหล่านี้จึงแนะนำให้ทำ In111-Octreo Scan หรือ I-123 MIBG Scan มากกว่า ^{18}F -FDG PET

สรุป

¹⁸F-FDG PET มีความแม่นยำ(accuracy) สูงในการ restaging colorectal cancer, esophageal cancer นอกจากนี้ยังสามารถประเมินผลการตอบสนองของมะเร็งต่อการรักษาได้เร็ว สำหรับ initial staging ในมะเร็งเหล่านี้ ¹⁸F-FDG PET ยังมีบทบาทจำกัดในผู้ป่วยที่เป็น locally advanced disease ที่สามารถรักษาให้หายได้จากการผ่าตัด โดยที่ไม่พบการกระจายไปที่บริเวณอื่น

สำหรับมะเร็งอื่น ๆ ของระบบทางเดินอาหาร ¹⁸F-FDG PET มีประโยชน์ในกรณีที่เป็น prognostic tool และประเมิน distant disease แต่บทบาทเหล่านี้ยังไม่เด่นชัดมากนัก

References

1. Thie JA. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med* 2004 ;45:1431-1434
2. Keys JW Jr. SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med* 1995;36:1836-1839
3. Cook GL, Wegner EA, Fogelman I. Pitfalls and artifacts in ¹⁸F-FDG and PET/CT oncologic imaging. *Semin Nucl Med* 2004;34:122-133
4. Van Kouwen MC, Nagengast FM, Jansen JB, et al: 2-(18F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography detects clinical relevant adenomas of the colon: a prospective study. *J Clin Oncol* 23:3713-3717, 2005
5. Kantorova I, Lipska L, Belohlavek O, et al: Routine (18F)-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: Comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. *J Nucl Med* 44:1784-1788, 2003
6. Bipat S, Van Leeuwen MS, Commans EF, et al: Colorectal liver metastases: CT, MRI and PET for diagnosis-meta analysis. *Radiology* 237:123-131, 2005
7. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, et al. Meta-analysis of the literature for whole-body FDG-PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 41:1177-1189, 2000
8. Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA, et al: Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 277:319-323, 1998
9. Findlay M, Young H, Cunningham D, et al: Noninvasive monitoring of tumor metabolism using fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in colorectal cancer liver metastases: Correlation with tumor response to fluorouracil. *J Clin Oncol* 14:700-708, 1996
10. Skehan SJ, Brown AL, Thompson M, et al: Imaging features of primary and recurrent esophageal cancer at FDG-PET. *Radiographics* 20:713-723, 2000

11. Fukunaga T, Okazumi S, Koide Y, et al: Evaluation of esophageal cancers using fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET. *J Nucl Med* 39:1002-1007, 1998
12. Lerut T, Flamen P, Ectors N, et al: Histopathology validation of lymph node staging with FDG-PET scan in cancer of esophagus and gastroesophageal junction :A prospective study based on primary surgery with extensive lymphadenectomy. *Ann Surg* 232 :743-752, 2000
13. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, et al: The utility of positron emission tomography for the diagnosis and staging of recurrent esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 120:1085-1092, 2000
14. Stahl A, Ott K, Weber WA, et al: FDG-PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: Correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30: 288-295, 2003
15. Yun M, Lim JS, Noh SH, et al: Lymph node staging of gastric cancer using 18F-FDG PET: A comparison study with CT. *J Nucl Med* 46: 1582-1588, 2005
16. De Potter T, Flamen P, Van Cutsem, et al: Whole body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29 :525-529, 2002
17. Ott K, Fink U, Becker K, et al: Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging :Results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 21:4604-4610, 2003
18. Anderson CD, Rice MH, Pinson CW, et al: Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 8:90-97, 2004
19. Adams S, Baum R, Rink T, et al: Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med* 25:79-83, 1998.