

¹⁸F-FDOPA 在腫瘤學之應用-Neuroendocrine Tumors

臺大醫院核子醫學部 主任
臺灣醫用迴旋加速器學會 理事長

曾凱元

2006 年在歐盟通過上市的 ¹⁸F-FDOPA，它的適應症就包括神經內分泌腫瘤 (neuroendocrine tumors, NETs)。事實上 NET 的分子或功能性造影試劑之間幾乎跟前述的神經母細胞瘤、嗜鉻細胞瘤與 paraganglioma 一樣，還蠻多競爭對手，包括 ¹³¹I-MIBG 或 ¹²³I-MIBG, ¹¹¹In-Octreotide scan 以及 ¹⁸F-FDG。

NET 之功能性造影機制是源自其腫瘤細胞可吸收、代謝並在 secretory granules 內儲存 DOPA 及其 biogenic amines 與 polypeptide hormones。然而，由於 NET 這類腫瘤實質上也涵蓋太多類型 (heterogeneous) 以致無法找到唯一一個解決所有 NET 功能性造影的試劑。更重要的，它的分期、所侵犯的範圍又與預後息息相關，造影定位有其臨床上之重要性。因此，學界不斷的在這些可能的造影試劑中針對各式腫瘤去尋找表現相對較佳的診斷試劑。

在台灣，這些造影試劑所面臨的問題詳見「嗜鉻細胞瘤」所討論的內容，不再贅述。在此，僅就 ¹⁸F-FDOPA 相關的部分提出討論。

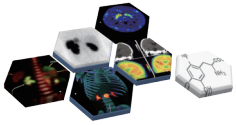
首先，¹⁸F-FDOPA 夾帶著 PET scan 的光環，在解析度、病患等待與照相時間之縮短與影像定量分析上有其先天的優勢。雖然現在 PET scan 的設備已經逐漸普及較為方便，但是，價格上仍然是它最大的致命傷。

Carbidopa premedication

早在 1983 年利用 ¹⁸F-FDOPA 進行腦部基底核造影時，學者就要求事前要給予口服 carbidopa 來抑制週邊血液當中的 decarboxylase (AADC enzyme)。許多各式各樣有關 NET 的研究也指出這樣確實可以減少 ¹⁸F-FDOPA 通過泌尿道的排泄，增加腫瘤的攝取與診斷效率。不過，少數幾篇有關胰臟腫瘤，例如 insulinoma, hyperinsulinism 的報告指出 carbidopa 事前給藥反而不利腫瘤之偵測 (JCO 2008;26:5307, J Nucl Med 2005;46:560)。因此，針對個別之腫瘤宜事先考量。

¹⁸F-FDOPA 之正常生理攝取

由於 ¹⁸F-FDOPA 會在部分胰臟攝取，又會經由膽囊儲存排到消化道，在判讀 ¹⁸F-FDOPA PET 的影像時要小心。在 ¹⁸F-FDG PET 常用的 delay view 技巧也可考慮



使用在 ¹⁸F-FDOPA PET 上。好消息是，在 ¹⁸F-FDG PET 常常見到的炎症攝取倒是不常在 ¹⁸F-FDOPA PET 上見到。

NET 之骨骼轉移

整體而言，有關 ¹⁸F-FDOPA PET 在轉移性 NET 的研究指出，診斷骨骼轉移之靈敏度達 100%，特異度 91%。即使 CT scan 陰性的也有 40% 可由 ¹⁸F-FDOPA PET 診斷出骨骼轉移 (J Nucl Med 2004;45:1161)。

Medullary thyroid cancer (MTC)

¹⁸F-FDOPA 是 MTC 掃描最好的製劑。從文獻上看來，多半是針對那些罹患腫瘤而將甲狀腺切除後的病例，如果血液中 calcitonin (CTN) > 150 ng/ml 則建議要做 ¹⁸F-FDOPA PET。甚至還建議在注射 ¹⁸F-FDOPA 後 15 分鐘就可以開始掃描，而且，它的效果似乎比注射後 90 分鐘掃描的效果更好 (Nucl Med Commun 2012;33:775)。尤其是那些生長速度較為緩慢的 MTC。

如果腫瘤不攝取 ¹⁸F-FDOPA，下一步則建議 ¹⁸F-FDG PET，尤其是那些 CEA 異常或快速上昇的病例。

Well-differentiated carcinoid tumors of the digestive tract of a midgut origin 消化道之內分泌腫瘤彼此之間差異性極大。

先看看 ¹⁸F-FDOPA PET 表現較好的 midgut carcinoid。這是從小腸 crypts of Lieberkuhn 之 enterochromaffin Kulchitsky 細胞長出來的腫瘤。這些腫瘤常常經過淋巴結轉移到肝臟而表現出典型的 carcinoid syndrome。與血清素 (serotonin) 之過度產生有關，因為，腫瘤細胞內的 AADC 會將 5-HTP (5-hydroxytryptophan) 代謝成 5-HT (serotonin)。

1999 年 Hoegerle 首度發表利用 ¹⁸F-FDOPA PET 診斷出小腸腫瘤轉移到肝臟、肺臟的一個病例報告。接下來在 2001 年的報告指出 ¹⁸F-FDOPA PET 診斷腸道 carcinoids 之靈敏度達 65%，優於其他檢查。31% 的病例因 ¹⁸F-FDOPA PET 之結果改變了治療方式 (Radiology 2001;220:373)。

2008 年 Koopmans 有關腹部 carcinoids 附帶血清素增加的報告指出，¹⁸F-FDOPA PET 診斷以病患為基礎的靈敏度達 96%，以病變為基礎的靈敏度達 98%，優於其他檢查 (J Clin Oncol 2008;26:1489)。

2011 年 Fibrich 的研究報告指出 ¹⁸F-FDOPA PET 證實腫瘤攝取量與尿液中排泄的血清素、尿液與血液中 5-HIAA (serotonin 的代謝產物) 之濃度呈正相關 (Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011;38:1854)。

Pancreatic islet cell tumor

2008 年 Koopmans 有關 23 例 pancreatic islet cell tumor 的報告中指出 ¹⁸F-FDOPA PET 診斷以病患為基礎的靈敏度達 89%，以病變為基礎的靈敏度達 80%，優於其他檢查 (J Clin Oncol 2008;26:1489)。

嬰兒先天性 hyperinsulinism (congenital hyperinsulinism in infants; CHI)CHI 在此指的是一種特殊的出現在嬰兒胰臟的病變，由於正常的 beta 細胞局部增生而聚合成群引起 hyperinsulinism，造成致命的 hypoglycemia，經切除後可以治癒，與其他年齡層病人之良性腫瘤 insulinoma 引起 hyperinsulinism 者是不同的。

2005 年起 Ribeiro 就曾報告 ¹⁸F-FDOPA PET 在 CHI 之診斷成果，比 MRI 好。從 2006 到 2011 年間又有幾個大系列的報告，例如一個德國的研究就包含了 135 個病例之多 (Semin Pediatr Surg 2011;20:23)，利用 ¹⁸F-FDOPA PET 的掃描結果決定手術的治療可以達到 87-91% 的治癒率，這是相當令人鼓舞的。另一篇報告指出 ¹⁸F-FDOPA PET 區分局部或瀰漫型病灶的診斷靈敏度 89%，特異度 98% (Pediatr Radiol 2012;42:1372)。這些都是相當重要的數據。

至於 Merkel cell carcinoma (MCC)，肺臟 small cell cancer (SCLC)，thymic NETs，前列腺之 small cell carcinoma (SCCP)，由於惡性度與侵襲性較高，建議 ¹⁸F-FDG 正子掃描優於 ¹⁸F-FDOPA PET。其他如 bronchial carcinoids, neuroendocrine tumors of the digestive tract of hindgut origin, ¹⁸F-FDOPA PET 之研究不多。

結論

¹⁸F-FDOPA 正子掃描可以視為 AADC enzyme 之分子標靶掃描，透過 PET/CT 正子掃描之高解析度與分子造影之特殊性，可以用來診斷那些會製造、分泌 serotonin, dopamine 相關的 NETs。至於目前研究報告上比較少見的，可以因為 ¹⁸F-FDOPA 的供應上方便之後開啓另一扇研究的大門。