

## 兒童神經母細胞瘤正子掃描簡介

神經母細胞瘤 ( neuroblastoma ) 是一種兒童常見的惡性腫瘤，發生率僅次於腦瘤及白血病，在新生兒族群中更是最常見的惡性腫瘤。依照國內 1996 年至 2010 年間健保資料庫的癌症登記統計，在臺灣的發生率為每十萬名 0 到 14 歲的兒童中有將近 8 位罹患有神經母細胞瘤。若以新診斷病例數來看，國內每年約有三十幾位的兒童為新診斷的個案，平均的診斷年齡落在 1 到 2 歲之間，且大部分都在 1 歲前被發現。神經母細胞瘤的細胞來源來自於交感神經發育時的脊細胞，因此沿著脊椎兩側的交感神經系統或者腎上腺都有可能長出來，與成人的腎上腺嗜鉻細胞瘤類似，卻相對惡性不少。由於是從發育中的神經脊細胞長出的腫瘤，依據分化程度的不同，神經母細胞瘤可以泛指涵蓋了分化最好的神經節瘤

( ganglioneuroma )、神經節母細胞瘤 ( ganglioneuroblastoma ) 到分化最差的神經母細胞瘤 ( neuroblastoma )，但往往在同一個病童的腫瘤中，可以混雜了不同分化程度的部分。由於腫瘤本身的分化差異決定性的影響到治療決策，疾病過程中孩童需接受的影像檢查也相當繁瑣，本文將簡介為何要如此頻繁進行這些帶有輻射性的檢查。

傳統的腫瘤分期會依據腫瘤的所在位置、淋巴結的轉移、腫瘤涉及範圍是否超過身體的中線，以及是否有肺臟、肝臟、腦部、皮膚、骨頭或骨髓等遠端轉移而決定。然而複雜而多樣性的細胞分子變化、病理組織結構及臨床表現是神經母細胞瘤最鮮明的特色。除了腫瘤分期之外，許多的預後因子都會影響神經母細胞瘤的臨床病程，包括了腫瘤的病理組織學變化、染色體是否具有二倍體 (diploid)、特定染色體的變化，是否帶有 MYCN 基因增幅、以及診斷的年紀。眾多預後因子的綜合，在臨床上帶來多樣的疾病表現，腫瘤可以不斷侵襲或瀰漫性轉移，也可以逐漸往神經節瘤分化而自行消退。發病年紀的差異便是一個很鮮明的特色，臨床上常常可以看到嬰兒診斷出神經母細胞瘤時已有遠端骨轉移，然而經過手術切除大部分腫瘤及化學治療後，可以控制住疾病在門診長年追蹤，即便影像上仍有殘存腫瘤，腫瘤卻也沒有再長大。因此神經母細胞瘤的分期很有特色的在轉移的第四期增列了「四 S」期別，限定於有遠端轉移但小於一歲的嬰幼童，四 S 的預後便比第四期還要良好。

由上述可見，神經母細胞瘤的初診斷仰賴著影像的分期、病理及分子生物標記的資訊，才能預測腫瘤的預後風險，並依此風險分群來決定治療的策略。在影像方面，除了超音波、斷層掃描、核磁共振

等解剖學影像外，核子醫學在神經母細胞瘤扮演重要的角色。除了確認遠端骨轉移的核醫骨骼掃描之外，利用放射性同位素碘標記在間碘苯甲胍 ( metaiodobenzylguanidine, MIBG ) 進行的核醫伽瑪射線單光子掃描，更是神經母細胞瘤診斷的標準建議影像工具。

MIBG 是一種類似正腎上腺素 ( norepinephrine ) 的分子，與神經母細胞瘤同源，經由正腎上腺素載體蛋白 ( norepinephrine transport ) 九成以上的神經母細胞瘤都會有部分細胞攝取該分子而顯影，具有高敏感性與專一性。近年隨著核醫影像的進步，核醫在神經母細胞瘤的影像更往正子斷層掃描的趨勢發展。正子斷層掃描利用散發出正子的放射性同位素與生化分子結合，偵測該分子在體內是否有不正常的分布。除了造影技術本身具有比伽瑪射線單光子掃描更高的解析度與全身的立體掃描，正子藥物的取得也比 MIBG 更容易。目前最常應用於神經母細胞瘤的正子掃描藥物便是以放射性氟 18 所標記的氟 18 去氧葡萄糖 ( 2-deoxy-2-[18F]

fluoroglucose ) 以及氟 18 多巴 ( L-6-[18F]

fluoro-3,4-dihydroxyphenylalanine ) 。

氟 18 去氧葡萄糖是臨床上應用最廣的正子掃描藥物，腫瘤細胞本身的高代謝性使其攝取葡萄糖作為細胞能量來源，進而攝取該藥物顯影。氟 18 去氧葡萄糖本身並不限於神經母細胞瘤，代謝快速的

腫瘤細胞通常便能有不錯的診斷率，例如肺癌、食道癌、淋巴癌、頭頸部癌等等。氟 18 多巴則是於酪氨酸 ( tyrosine ) 要生成多巴胺 ( dopamine )、正腎上腺及腎上腺素的過程中的中間產物，多巴的吸收程度反應了在這個生化過程中芳香族 L-胺基酸脫羧酵素 ( Aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC ) 這個酵素的活性。由於神經母細胞瘤細胞多具有表現出 AADC 酵素的基因，可以在氟 18 多巴正子掃描中被顯影。不論在國內或義大利的研究中，都發現氟 18 多巴有高於九成的敏感度與專一性，在部分研究成果中表現更勝於 MIBG 伽瑪射線單光子掃描。除了在診斷上可以更準確的評估腫瘤的侵犯與轉移程度，正子掃描更提供了關於預後的資訊。由於神經母細胞瘤的多樣性，在影像上的表現也是極為複雜的，同一個病人身上的腫瘤可以在不同的區塊各自呈現對氟 18 去氧葡萄糖或氟 18 多巴的不同的攝取程度，甚至同樣的病灶隨治療的改變而從氟 18 多巴顯影轉變為氟 18 去氧葡萄糖的顯影。由於氟 18 多巴的攝取來自於腫瘤細胞對於兒茶酚胺 ( catecholamine ) 的合成，氟 18 多巴的攝取強代表腫瘤的分化更好，更趨向交感神經節的方向。相反的，分化越惡性的腫瘤細胞代謝越高，氟 18 去氧葡萄糖攝取更高。藉由兩種正子掃描的互補性來診斷或追蹤神經母細胞瘤，可以提供影像學上的預後參考，作為

治療的依據。

正是由於神經母細胞瘤的複雜多樣性，才需要各式各樣的工具。從組織病理、分子生物到影核醫的影像，才能拼湊出整個疾病的全貌跟行為，幫助這些小病患得到更精準更適合的治療策略。

核子醫學部主治醫師 劉嘉儒

NTU