

Academic article

Fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) เพท-ซีที และ เพท-เอ็มอาร์ไอ: สารเภสัชรังสีชนิดใหม่เพื่อการสร้างภาพทางการแพทย์ระดับโมเลกุลในโรคมะเร็ง Fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) PET/CT and PET/MRI: novel tracer for molecular imaging in oncology

ธีรทัตม์ ศิริพงษ์เสถียร*, เจษฎาพร พร้อมเที่ยงตรง,
อัญชิสา คุณาวุฒิ, พีรพล เกียรติกิตติกุล, ชนิสา โชติพานิช
Dheeratama Siripongsatian, Chetsadaporn Promteangtrong,
Anchisa Kunawudhi, Peerapon Kiatkittikul, Chanisa Chotipanich

ศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬาภรณ์
National Cyclotron and PET Centre, Chulabhorn Hospital

*Corresponding Author, email: dheeratama.sir@cra.ac.th

Received: 25 June 2021; Revised: 13 July 2021; Accepted: 4 August 2021

บทคัดย่อ

Fibroblast activation protein (FAP) เป็น type II membrane-bound glycoprotein ที่มีการแสดงออกมากกว่าปกติบนผิวเซลล์ที่เรียกว่า cancer associated fibroblasts (CAFs) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในทุกๆ ระยะของเซลล์มะเร็ง ตั้งแต่การกลายจากเซลล์ปกติไปเป็นเซลล์มะเร็ง การเจริญเติบโตของก้อนมะเร็ง รวมไปถึง การลุกลามและแพร่กระจายโรค โดยปกติแล้วจะไม่พบ FAP ในเนื้อเยื่อปกติของผู้ใหญ่แต่ในทางกลับกันจะพบว่ามีแสดงออกของไกลโคโปรตีนชนิดนี้ได้สูงใน เนื้อเยื่อที่มีการซ่อมแซมบาดแผล มีการอักเสบเรื้อรัง ข้ออักเสบ ฟังไสมะเร็งชนิด carcinoma ซึ่งมีเซลล์บุผิวเป็นเซลล์ต้นกำเนิด และ มะเร็งชนิด sarcoma ซึ่งมีเซลล์เนื้อเยื่อเกี่ยวพันเป็นเซลล์ต้นกำเนิด จึงมีการคิดค้นและพัฒนาสารเภสัชรังสีที่จำเพาะต่อ FAP คือ fibroblast activating protein inhibitor; FAPI โดยติดฉลากกับไอโซโทป ^{68}Ga และถ่ายภาพด้วยเพท-ซีที โดยตรวจผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่าง ๆ พบว่าสาร ^{68}Ga -FAPI สามารถตรวจจับก้อนมะเร็งและตำแหน่งที่มีการแพร่กระจายได้ดีซึ่งช่วยในการเปลี่ยนแปลงแนวทางการรักษาและยังสามารถให้ข้อมูลเพิ่มเติมจากการตรวจ ^{18}F -FDG เพท-ซีที ซึ่งเป็นการตรวจวินิจฉัยภาพทางการแพทย์ระดับโมเลกุลที่แพร่หลายในมะเร็งวิทยาในปัจจุบัน นอกจากนี้ยังมีการนำไปพัฒนาต่อยอดเพื่อนำไปใช้ในการวินิจฉัยและรักษา

คำสำคัญ: Fibroblast activation protein inhibitor, การสร้างภาพทางการแพทย์ระดับโมเลกุล, มะเร็ง, เพท-ซีที, เพท-เอ็มอาร์ไอ

Abstract

Fibroblast activation protein (FAP) is a type II membrane-bound glycoprotein that is overexpressed on cancer associated fibroblasts (CAFs), which plays a major role in all stages of cancer cells, including carcinogenesis, tumor growth, and metastasis. FAP is not normally found in normal adult tissues. On the other hand, high expression of this glycoprotein is found in wound healing process, chronic inflammation, arthritis, fibrosis, carcinoma, and sarcoma. Radiopharmaceutical specific to FAP, fibroblast activating protein inhibitor (FAPi), was initiated and developed by labeled with the ^{68}Ga isotope and imaging with PET/CT. From the previous study using FPI PET/CT in patients with various types of cancer, ^{68}Ga -FAPi has a high sensitivity for detection of primary tumors and metastases, which could change the course of treatment and provide additional information from the ^{18}F -FDG PET/CT. FAPi tracer is also being developed further for use in diagnosis and treatment (theranostic).

Keywords: Fibroblast activation protein inhibitor, molecular imaging, oncology, PET/CT, PET/MRI

บทนำ (Introduction)

ความสำคัญของ molecular imaging ต่อการรักษาโรคมะเร็ง

“Molecular imaging” คือการสร้างภาพทางการแพทย์ระดับโมเลกุลและระดับเซลล์ในสิ่งมีชีวิต (in vivo) ซึ่งแสดงให้เห็นถึงกลไกการทำงาน รวมถึงความผิดปกติของเซลล์ในระดับโมเลกุล¹ มีบทบาทในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งและได้รับความสนใจมากขึ้นในช่วงหลายปีที่ผ่านมา

จากหลักการข้างต้น หัวใจสำคัญในการพัฒนาการสร้างภาพทางการแพทย์ระดับโมเลกุล จึงประกอบด้วย การศึกษา เทคโนโลยีในการถ่ายภาพ ชีววิทยาของเซลล์ (cell biology) และ สารชีวโมเลกุลที่มีความสำคัญ (key biomolecules) หรือเป็นองค์ประกอบพื้นฐานของกระบวนการทำงานของเซลล์มะเร็ง ซึ่งจะเป็นส่วนประกอบของสารเภสัชภัณฑ์ที่ใช้ในการตรวจทาง

เวชศาสตร์นิวเคลียร์ และด้วยความซับซ้อนของกระบวนการพัฒนาเหล่านี้จึงเป็นที่มาของการทำงานแบบร่วมมือกันกับสหสาขา ทั้ง แพทย์เวชศาสตร์นิวเคลียร์ แพทย์รังสีวินิจฉัย นักเภสัชรังสี นักเคมี นักวิจัยทางชีววิทยาของเซลล์ นักฟิสิกส์การแพทย์ และ วิศวกรการแพทย์²

โดย Molecular imaging probes สามารถแบ่งออกเป็น 4 กลุ่มดังนี้³

- 1) Phenotypic probes ใช้ในการประเมินลักษณะทั่วไปทางสรีรวิทยาของมะเร็ง เช่น metabolism, angiogenesis, cell proliferation, hypoxia, apoptosis, และ receptors/antigens expression
- 2) Targeted probes ใช้ในการสร้างภาพสารชีวโมเลกุลที่มีความจำเพาะ เช่น enzymes, signal transducers และ downstream effectors.

3) Cell-tracking probes ใช้ในการระบุตำแหน่ง และติดตามการเคลื่อนที่ของเซลล์ที่มีอิทธิพลต่อการเติบโตหรือการดำรงอยู่ของมะเร็ง เช่น เซลล์มะเร็ง, เซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด (vascular endothelium), stromal cells, or stem cells

4) Reporter gene probes ใช้ในการสังเกตการทำงานของยีนในเซลล์ที่มีชีวิต

อย่างไรก็ตามภาพที่ให้ข้อมูลในเชิงกายวิภาค (anatomical imaging) เช่น ซีทีสแกน และ เอ็มอาร์ไอสแกน ยังคงมีความสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งทั้งในการประเมินระยะโรคและประเมินการตอบสนองต่อการรักษา แต่ทว่า การเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายวิภาคในโรคมะเร็งนั้นช้ากว่าความเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิซึมและการทำงานในระดับเซลล์ ซึ่งอาจส่งผลให้วินิจฉัยผิดพลาดได้ จากการที่ไม่สามารถตรวจพบเนื้อเยื่อที่มีเซลล์มะเร็งเนื่องจากขนาดเล็ก การประเมินผลจากการรักษาได้ไม่แม่นยำ หรือ ลักษณะที่ไม่มีความจำเพาะต่อมะเร็งชนิดนั้น ๆ เป็นต้น จึงได้มีการพัฒนาความสามารถในการตรวจวินิจฉัย ประเมินระยะของโรค และ การติดตามการรักษา ให้มีประสิทธิภาพที่สูงขึ้นด้วยเทคโนโลยีในการสร้างภาพแบบลูกผสม (hybrid technology) เพื่อเป็นการชดเชยข้อด้อยและรวมเอาจุดเด่นของแต่ละเทคโนโลยีรวมไว้ในเครื่องสแกนเดียวกัน กล่าวคือ ได้ข้อมูลทางกายภาพและข้อมูลด้านเมตาบอลิซึมรวมถึงการทำงานในระดับเซลล์ในการตรวจเพียงครั้งเดียว ในปัจจุบันตัวอย่างของเทคโนโลยีในการสร้างภาพแบบลูกผสมทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ที่มีการใช้ในทางคลินิก ได้แก่ สเปค-ซีที (SPECT/CT) เพท-ซีที (PET/CT) และ เพท-เอ็มอาร์ (PET/MR) ทั้งนี้ การสร้างภาพทาง

การแพทย์ระดับโมเลกุลในโรคมะเร็งจึงเป็นส่วนหนึ่งของ “Precision medicine” โดย National Institute of Health (NIH) ให้นิยามว่าเป็น การแพทย์ที่ใช้ข้อมูลที่จำเพาะต่อบุคคลหรือมะเร็งนั้น ๆ เช่น ยีน หรือ โปรตีน เพื่อการป้องกัน วินิจฉัย วางแผนการรักษา พยากรณ์โรค และ รักษาโรค และยังช่วยสนับสนุนในการพัฒนายาที่ใช้รักษา โดยเฉพาะ ยามะเร็งแบบมุ่งเป้า (Targeted therapy) และ “Theranostics” ซึ่งเกิดจากการรวมกันของคำว่า “Therapy (การรักษา)” และ “Diagnostic (การวินิจฉัย)” เป็นแนวคิดที่จะให้การรักษาแบบมุ่งเป้าพร้อมกับสามารถตรวจวินิจฉัย

ความสำคัญของ Fibroblast activation protein

จากการศึกษาเรื่องสิ่งแวดล้อมของเซลล์มะเร็ง (tumor microenvironment) พบว่า “stroma” ซึ่งเป็นเนื้อเยื่อที่เป็นส่วนประกอบหนึ่งของเนื้องอกแต่ไม่ใช่บริเวณที่เป็นเซลล์มะเร็ง แต่เป็นโครงสร้างของเนื้องอก เช่น เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน และ หลอดเลือด นั้นมีความสัมพันธ์กับมะเร็งหลายชนิดและอาจจะพบเป็นองค์ประกอบได้มากกว่าร้อยละ 90 โดยจะพบเป็นลักษณะ desmoplastic reaction

Fibroblast activation protein (FAP) เป็น type II membrane-bound glycoprotein ที่มีการแสดงออกมากกว่าปกติบนผิวเซลล์ที่เรียกว่า cancer associated fibroblasts (CAFs) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในทุกๆระยะของเซลล์มะเร็ง ตั้งแต่การกลายจากเซลล์ปกติไปเป็นเซลล์มะเร็ง การเจริญเติบโตของก้อนมะเร็ง รวมไปถึง การลุกลามและแพร่กระจายโรค^{4,5} โดยปกติแล้วจะไม่พบ FAP ในเนื้อเยื่อปกติของผู้ใหญ่แต่ในทางกลับกันจะพบว่ามีการแสดงออกของไกลโคโปรตีนชนิดนี้ได้สูงใน เนื้อเยื่อที่มีการซ่อมแซมบาดแผล มีการ

อีกเสบหรือรัง ใช้อักเสบ พังผืด มะเร็งชนิด carcinoma ซึ่งมีเซลล์บุผิวเป็นเซลล์ต้นกำเนิด และ มะเร็งชนิด sarcoma ซึ่งมีเซลล์เนื้อเยื่อเกี่ยวพันเป็นเซลล์ต้นกำเนิด

เนื้อหา (Content)

การพัฒนาสารเภสัชรังสี

ทีมวิจัยจาก University Hospital Heidelberg ประเทศเยอรมัน ได้รับรางวัล “Image of the Year” ในงานประชุมประจำปีซึ่งจัดโดย The Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) จากการคิดค้นและพัฒนาสารเภสัชรังสีที่จำเพาะต่อ FAP คือ fibroblast activating protein inhibitor; FAPI โดยติดฉลากกับไอโซโทป ^{68}Ga และถ่ายภาพด้วยเพท-ซีที โดยตรวจผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่าง ๆ 28 ชนิด จำนวน 80 ราย พบว่าสาร ^{68}Ga -FAPI สามารถตรวจจับก้อนมะเร็งและตำแหน่งที่มีการแพร่กระจายได้ดี⁶ โดยแบ่งเป็นกลุ่มตามความสามารถในการจับสารเภสัชรังสี ดังนี้

- กลุ่มมะเร็งที่สามารถจับสารเภสัชรังสีได้ดีมาก (ค่าเฉลี่ย SUVmax มากกว่า 12) ได้แก่ มะเร็งในกลุ่ม sarcoma มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อทางเดินน้ำดี และ มะเร็งปอด
- กลุ่มมะเร็งที่จับสารเภสัชรังสีได้ปานกลาง (ค่าเฉลี่ย SUVmax ระหว่าง 6 ถึง 12) ได้แก่ มะเร็งตับ มะเร็งลำไส้ มะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ มะเร็งตับอ่อน และ มะเร็งต่อมลูกหมาก
- กลุ่มมะเร็งที่จับสารเภสัชรังสีได้น้อย (ค่าเฉลี่ย SUVmax น้อยกว่า 6) ได้แก่ pheochromocytoma มะเร็งไต มะเร็งกระเพาะอาหาร

มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด differentiated และ adenoid cystic

เนื่องจาก สาร ^{68}Ga -FAPI มีการจับที่กล้ามเนื้อและหลอดเลือดน้อย (ค่าเฉลี่ย SUVmax เท่ากับ 1.6 และ 1.4 ตามลำดับ) ส่งผลให้ภาพที่ได้มีสัดส่วนการจับในก้อนมะเร็งเมื่อเทียบกับเนื้อเยื่อปกติ (tumor-to-background ratio) สูงมากกว่า 3 เท่าในกลุ่มมะเร็งที่จับสารเภสัชรังสีได้ปานกลาง และ มากกว่า 6 เท่าในกลุ่มมะเร็งที่สามารถจับสารเภสัชรังสีได้ดีมาก กล่าวคือ ทำให้ได้ภาพที่สามารถบอกถึงขอบเขตของก้อนเนื้อได้ชัดเจนมากขึ้น นอกจากนี้ความน่าสนใจอีกอย่างหนึ่งของ FAPI คือ การที่มีส่วนประกอบเป็น universal DOTA chelator ซึ่งสามารถนำไปพัฒนาต่อยอดเพื่อใช้ในทาง theranostic

จากผลการวิจัยข้างต้นทำให้สารเภสัชรังสีชนิดนี้ยิ่งได้รับความสนใจมากขึ้นและมีการนำไปพัฒนาต่อยอดเพื่อนำไปใช้ในการวินิจฉัยและรักษา ล่าสุดมีการพัฒนาจนได้สาร ^{68}Ga -FAPI รหัส 46 (^{68}Ga -FAPI-46) ซึ่งมีความสามารถจับก้อนมะเร็งและตำแหน่งที่มีการแพร่กระจายได้ดี และมีสัดส่วนการจับในก้อนมะเร็งเมื่อเทียบกับเนื้อเยื่อปกติ (tumor-to-background ratio) สูงมากขึ้นเมื่อให้เวลาในการสะสมสารเภสัชรังสี (uptake time) มากขึ้น⁷

ความปลอดภัย

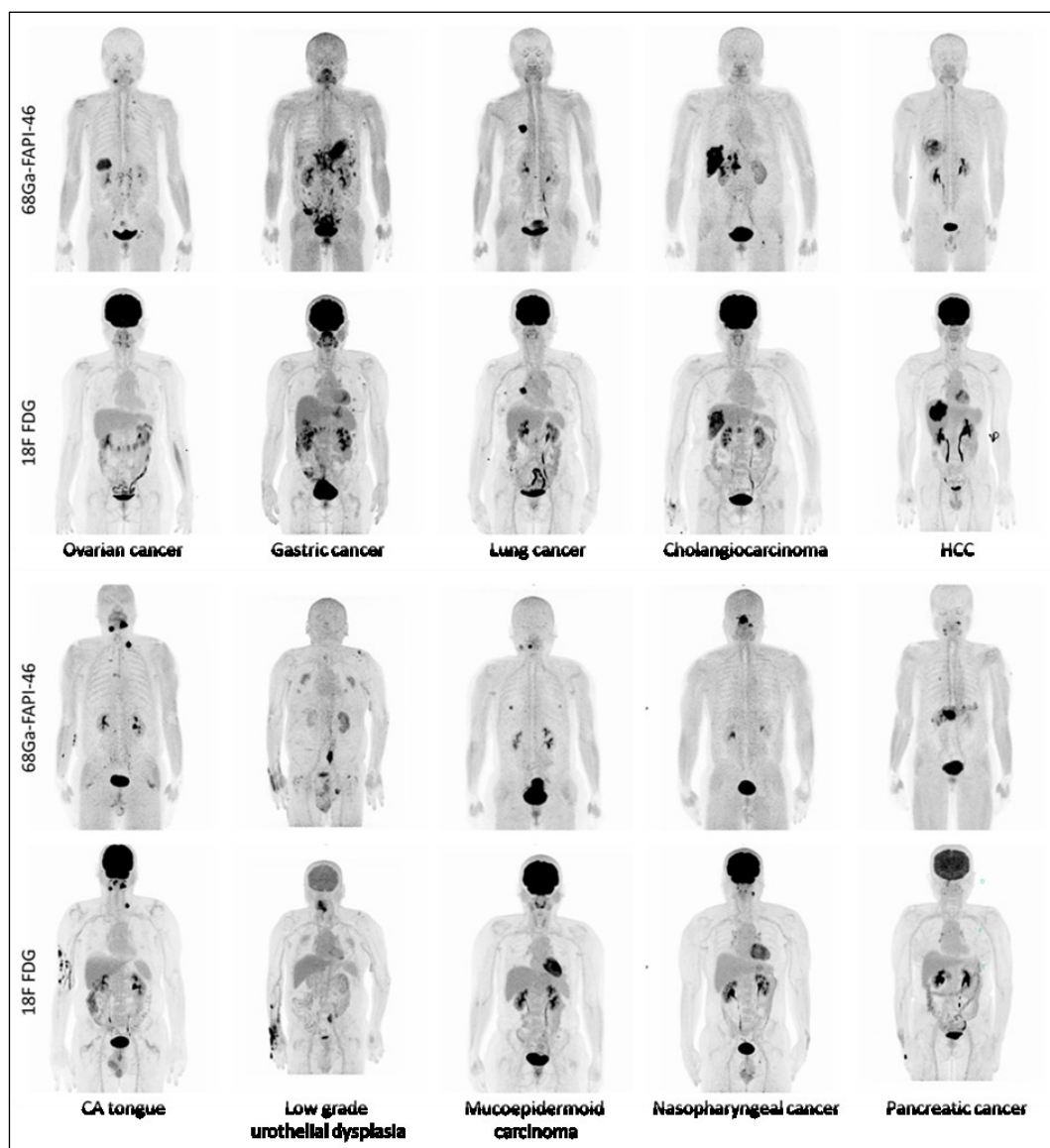
จากงานวิจัยที่ผ่านมายังไม่พบว่ามีผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงจากการตรวจ เพท-ซีที ด้วยสาร ^{68}Ga -FAPI

ความสามารถในการตรวจวินิจฉัย โรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ

Haojun Chen และคณะ ได้ทำงานวิจัยในผู้ป่วยจำนวน 75 รายที่ได้รับการตรวจ ^{68}Ga -FAPI-04 เพท-

ซีที และ 18F-FDG เพท-ซีที เพื่อเปรียบเทียบความสามารถในการวินิจฉัยก้อนมะเร็ง (primary tumor) และมะเร็งแพร่กระจาย (metastasis) ในมะเร็งชนิดต่าง ๆ 12 ชนิด พบว่า 68Ga-FAPI-04 ตรวจพบก้อนมะเร็งได้มากกว่า 18F-FDG อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 98.2 เทียบกับ ร้อยละ

82.1, $P=0.021$) นอกจากนี้ 68Ga-FAPI-04 ยังมีแนวโน้มในการตรวจพบการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง (ร้อยละ 86.4 เทียบกับร้อยละ 45.5, $P=0.004$) และการกระจายไปยังอวัยวะอื่น ๆ (ร้อยละ 83.8 vs. ร้อยละ 59.5, $P=0.004$) มากกว่า 18F-FDG อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย⁸



รูปที่ 1 ภาพการตรวจ 68Ga-FAPI เพท-ซีที เทียบกับ 18F-FDG เพท-ซีที ในผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่าง ๆ (ที่มา: ศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์)

ทั้งนี้ยังพบว่าผู้ป่วยมะเร็ง 10 ชนิดที่ 18F-FDG ไม่สามารถตรวจพบก้อนมะเร็ง (primary tumor) ได้ ประกอบด้วย มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma มะเร็งท่อน้ำดี มะเร็งตับอ่อน มะเร็งตับ มะเร็งปากมดลูก และ เนื้องอกในสมองชนิด diffuse astrocytoma ในขณะที่ 68Ga-FAPI-04 สามารถตรวจพบรอยโรคที่เป็นก้อนมะเร็งได้แทบทั้งหมด โดยที่สามารถบอกถึงขอบเขตของก้อนเนื้อได้ชัดเจนเนื่องจากมีสัดส่วนการจับในก้อนมะเร็งเมื่อเทียบกับเนื้อเยื่อปกติ (tumor-to-background ratio) ที่สูงกว่า 18F-FDG โดยเฉพาะ ในมะเร็งตับ มะเร็งหลังโพรงจมูก และ มะเร็งสมอง และยังสามารถตรวจพบมะเร็งที่ขนาดเล็กกว่า 1 เซนติเมตรได้

ในการตรวจมะเร็งกระจายไปยังอวัยวะอื่น ๆ 68Ga-FAPI-04 สามารถตรวจพบจำนวนตำแหน่งที่มีการกระจายได้มากกว่า 18F-FDG โดยเฉพาะบริเวณตับ เยื่อช่องท้อง สมอง และ กระดูกแกน (axial skeleton) ในแง่ของความจำเพาะ 68Ga-FAPI-04 และ 18F-FDG นั้นใกล้เคียงกันและไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในงานวิจัยชิ้นนี้ (ร้อยละ 58.3 vs. ร้อยละ 41.7, $P=0.500$) โดยผลบวกหลวง (false-positive) มีสาเหตุส่วนใหญ่จาก โรคที่มีการอักเสบพังผืดในไขกระดูก (myelofibrosis) ภาวะตับแข็งพังผืด และ granulomatous disease

นอกจากนี้ยังมีการการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 68 รายที่มีผลจากการตรวจ 18F-FDG เพท-ซีที สรุปไม่ได้ ซึ่งมีสาเหตุมาจากแยกไม่ได้ว่าเป็นโรคมะเร็งหรือไม่ ร้อยละ 26.5 มีผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งซึ่งแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นโดยไม่ทราบว่ามีต้นกำเนิดมาจากที่ใดคิดเป็นร้อยละ 8.8 ประเมินระยะของโรค ร้อยละ 30.9 และสงสัยว่ามีการกลับเป็นซ้ำของโรค

ร้อยละ 33.8⁹ โดยมีมะเร็งหลายชนิดที่ได้ทำการรวบรวมข้อมูล เช่น มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งปอด มะเร็งตับ และ มะเร็งของหลังโพรงจมูก เป็นต้น จากการศึกษาพบว่า มีการสะสมของ 68Ga-FAPI ในก้อนมะเร็งที่ไม่มีการสะสม 18F-FDG ร้อยละ 31.6 ในมะเร็งตับ และ ร้อยละ 26.3 ในมะเร็งกระเพาะอาหาร ในรอยโรคที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งก็พบว่าการสะสมของสารเภสัชรังสี 68Ga-FAPI มากกว่า 18F-FDG โดยเฉพาะในตำแหน่ง เยื่อช่องท้อง ตับ และ กระดูก สิ่งที่น่าสนใจคือ มะเร็งที่มีการแพร่กระจายไปยังสมองมีการจับน้อยกว่าเมื่อเทียบกับ 18F-FDG แต่มีสัดส่วนการจับในก้อนมะเร็งเมื่อเทียบกับเนื้อเยื่อปกติมากกว่าอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ผลบวกหลวงพบในวัณโรคปอด ตับอ่อนอักเสบ และ บริเวณที่มีการอักเสบหลังจากรักษา

จากผู้ป่วย 18 รายที่มีก้อนที่น่าสงสัยว่าอาจจะเป็นมะเร็งแต่พบว่าการสะสมของสารเภสัชรังสี 18F-FDG น้อยหรือไม่มีเลย พบว่า 8 รายมีโรคจริงจากการตรวจ 68Ga-FAPI เพท-ซีที และอีก 4 รายพบว่าไม่มีรอยโรคจริง กล่าวคือ 68Ga-FAPI เพท-ซีที สามารถวินิจฉัยรอยโรคที่สงสัยได้ถูกต้อง 12 รายจาก 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 66.7 ทั้งนี้พบผู้ป่วยสามรายที่มีผลบวกหลวงของสารเภสัชรังสีทั้งสองชนิดในผู้ป่วยมะเร็งปอดเนื่องจากมีขนาดเล็กและผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งไต (clear-cell carcinoma) และมีผู้ป่วยสามรายที่มีผลเป็นผลบวกหลวง จากวัณโรคปอด และ ตับอักเสบ

ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งซึ่งแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นโดยไม่ทราบว่ามีต้นกำเนิดมาจากที่ใด 68Ga-FAPI เพท-ซีที สามารถตรวจพบรอยโรคที่เป็นต้นกำเนิดได้ ร้อยละ 66.7 ในมะเร็ง 4 ชนิด คือ มะเร็งหลังโพรงจมูก มะเร็งกระเพาะอาหาร (adenocarcinoma)

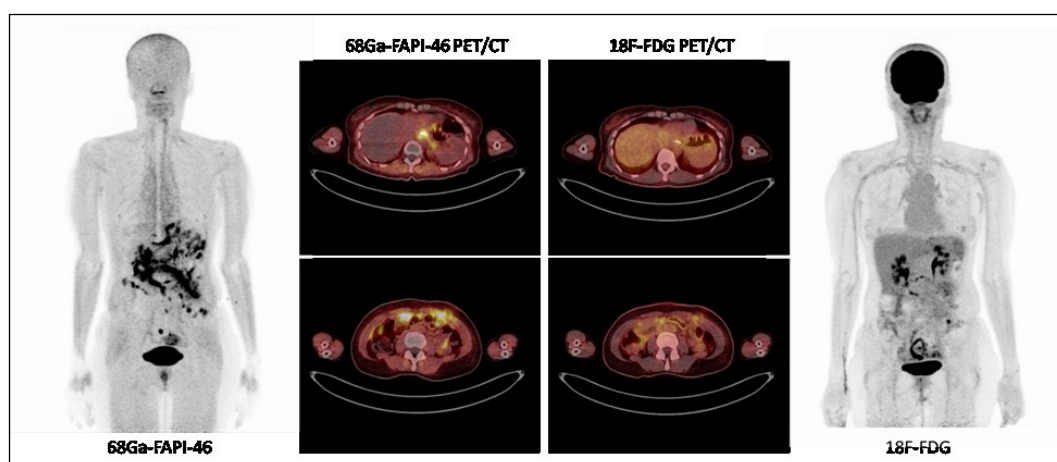
มะเร็งหลอดอาหาร (squamous cell carcinoma) และ มะเร็งที่ไส้ติ่ง (appendicular mucinous adenocarcinoma)

จากจำนวนผู้ป่วย 21 รายที่มาประเมินระยะของโรค 68Ga-FAPI สามารถตรวจพบบริเวณที่มีการกระจายเพิ่มเติมร้อยละ 85.7 จากการตรวจทางพยาธิวิทยาและการติดตามการรักษาด้วยภาพวินิจฉัยทางคลินิกระยะของโรคถูกเพิ่มในผู้ป่วยร้อยละ 33.3 ในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก (พบการกระจายไปที่กะโหลกและ cavernous sinus) ในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร (พบการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง) และ มะเร็งปอด (พบการกระจายไปที่เยื่อปอด)

ในกลุ่มผู้ป่วย 23 รายที่สงสัยว่ามีการกลับเป็นซ้ำของโรคโดยที่ผล 18F-FDG เพท-ซีที ไม่มีความผิดปกติ

หรือมีผลกำกวม พบว่า 68Ga-FAPI เพท-ซีที สามารถตรวจพบรอยโรคได้แทบทั้งหมดคือ 22 จาก 23 ราย แต่มีผู้ป่วยสองรายที่เป็นผลบวกลงเนื่องจากการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งตับ ดังนั้น จึงตรวจพบรอยโรคที่เป็นจริงได้ 20 ใน 23 ราย คิดเป็นร้อยละ 87

เมื่อรวบรวมรอยโรคทั้งหมด 183 รอยโรค 68Ga-FAPI เพท-ซีที สามารถวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งได้ถูกต้อง 121 รอยโรค โดยมีผลบวกลง 23 รอยโรค และ ผลลบลง 7 รอยโรค เมื่อคำนวณหา ความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) ค่าทำนายเมื่อผลเป็นบวก (PPV) และ ค่าทำนายเมื่อผลเป็นลบ (NPV) ในการวินิจฉัยโรคคิดเป็นร้อยละ 94.55, 18.2, 84.0 และ 82.1 ตามลำดับ



รูปที่ 2 ภาพการตรวจ 68Ga-FAPI เพท-ซีที เทียบกับ 18F-FDG เพท-ซีที ในผู้ป่วยผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร อายุ 55 ปี ที่ได้รับการผ่าตัดกระเพาะอาหาร มาทำเพท-ซีที เพื่อประเมินระยะโรค พบว่า 68Ga-FAPI เพท-ซีที สามารถตรวจพบบริเวณที่สงสัยว่าจะมีการกลับมาเป็นซ้ำที่ตำแหน่งผ่าตัด นอกจากนี้ยังพบว่าการกระจายไปยังเยื่อช่องท้องและต่อมน้ำเหลืองในช่องท้องอีกด้วย โดยรอยโรคข้างต้นไม่มีการสะสมหรือสะสมน้อยด้วยสาร 18F-FDG (ที่มา: ศูนย์โซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์)

มะเร็งลำไส้ใหญ่และมะเร็งทวารหนัก

Stefan A Koerber ได้ทำการศึกษา 68Ga-FAPI เพท-ซีที ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ 22 ราย โดยมีค่าเฉลี่ย SUVmax และ SUVmean ของก้อนมะเร็งเป็น 12.59 ± 7.46 และ $6.11 (\pm 4.00)$ ตามลำดับ จากการรวบรวมข้อมูลพบว่ามะเร็งที่กระจายไปตับและก้อนมะเร็งที่บริเวณทวารหนักมีความสามารถในการจับสารเภสัชรังสีได้ดีที่สุด และมีการสะสมน้อยบริเวณเนื้อเยื่อปกติส่งผลให้สัดส่วนการจับในก้อนมะเร็งเมื่อเทียบกับเนื้อเยื่อปกติ (tumor-to-background ratio) สูงมากกว่าสามเท่า งานวิจัยนี้ใช้สาร FAPI สองชนิดคือ 68Ga-FAPI-04 และ 68Ga-FAPI-46 พบว่าได้ภาพที่ไม่มีความแตกต่างกันทางคลินิก ในผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนที่มาตรวจเพื่อประเมินระยะโรค พบว่าการตรวจสามารถเปลี่ยนแปลงการรักษาได้มากถึงร้อยละ 50 ขณะที่ผู้ป่วยที่ทราบอยู่แล้วว่ามีการกระจายของโรคพบรอยโรคใหม่ร้อยละ 47 โดยมักจะพบการกระจายไปยังอวัยวะใหม่ที่ไม่เคยตรวจพบมาก่อน¹⁰

หากมองในภาพรวมจะพบว่า 68Ga-FAPI เพท-ซีที เปลี่ยนแปลงการรักษา (radio-oncological management) ได้มากถึงร้อยละ 73.3 ประกอบด้วยการเปลี่ยนวิธีการรักษา เป้าหมายในการรักษา รวมถึงแนวทางในการให้รังสีรักษา

ผู้ป่วยทุกรายที่รักษาโดยการฉายรังสีโดยใช้ภาพ 68Ga-FAPI ในการวางแผนกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็ง (target volume delineation) ที่ดีมากขึ้นซึ่งทำให้ก้อนเนื้อได้รับรังสีมากที่สุดในขณะที่ลดการได้รับอันตรายหรือผลข้างเคียงจากรังสีของเนื้อเยื่อปกติ ทั้งยังเปลี่ยนปริมาณของการกำหนดขอบเขต (target volume definition) ไปถึงร้อยละ 84 โดย

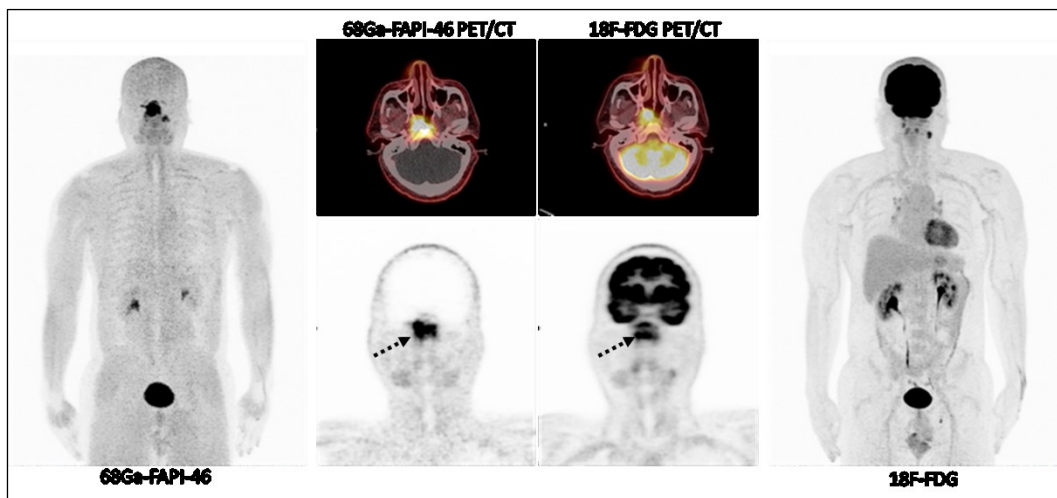
ความรู้ที่ได้นี้อาจจะเป็นประเด็นสำคัญซึ่งนำไปสู่แนวทางในการใช้รังสีรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกระจายของมะเร็งไม่ก้ำกัณฑ์ (oligometastasis)

มะเร็งศีรษะและลำคอ

เป็นที่ทราบกันดีว่าการฉายรังสีเป็นการรักษาที่สำคัญอย่างหนึ่งของมะเร็งศีรษะและลำคอ ซึ่งช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิต ทั้งนี้การฉายรังสีด้วยเทคนิคที่มีความแม่นยำมากขึ้นเช่น Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) กำลังเป็นที่ได้รับความสนใจ¹¹

จากเทคนิคดังกล่าว ภาพทางการแพทย์ชนิดต่างๆ จึงเข้ามามีบทบาทสำคัญในการแยกระหว่างบริเวณเนื้อเยื่อที่มีมะเร็งกับบริเวณเนื้อเยื่อปกติข้างเคียงล่าสุดมีการนำ 18F-FDG เพท-ซีที มาใช้ในการวางแผนการฉายรังสีมีแต่พบปัญหาจากการจับของสารเภสัชรังสีบริเวณเนื้อเยื่อปกติข้างเคียงสูง เช่น ต่อม น้ำลาย เสมอ กล้ามเนื้อบริเวณลำคอ ต่อมน้ำเหลือง และพบว่ามีผลบวกปลอม (False positive) ได้ที่บริเวณเนื้อเยื่อรอบข้างที่มีการอักเสบ รวมถึงเป็นผลจากการผ่าตัดและการฉายรังสีก่อนการตรวจ การระบุขอบเขตของรอยโรคจึงทำได้ยากในกรณีดังกล่าว^{12,13}

ในการศึกษาของ Mustafa Syed และคณะพบว่า มีบริเวณที่วางแผนจะฉายรังสีไม่ครอบคลุมเมื่อใช้ซีทีในการวางแผนการรักษาเมื่อเทียบกับใช้ 68Ga-FAPI FAPI ในการวางแผนกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็ง ซึ่งอาจเป็นเหตุผลที่ทำให้การรักษาด้วยการฉายรังสีที่ผ่านมาไม่สามารถควบคุมโรคและเกิดการกลับเป็นซ้ำที่บริเวณขอบของตำแหน่งที่ให้การรักษาด้วยการฉายรังสีได้ถึงร้อยละ 15 ถึง 50 อย่างไรก็ตาม การติดต่อรังสี ปริมาณรังสีที่ก้อนเนื้อได้รับ ลักษณะที่แตกต่างกัน



รูปที่ 3 ภาพการตรวจ 68Ga-FAPI เพท-ซีที เทียบกับ 18F-FDG เพท-ซีที ในผู้ป่วยผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกอายุ 51 ปี มาประเมินระยะโรคก่อนการรักษาด้วยเพท-ซีที จากภาพจะเห็นได้ว่า 68Ga-FAPI เพท-ซีที สามารถบอกขอบเขตของก้อนมะเร็งที่อยู่บริเวณหลังโพรงจมูกได้ชัดเจนกว่าภาพจากการตรวจ 18F-FDG เพท-ซีที เนื่องจากมีการสะสมของสารเภสัชรังสีบริเวณเนื้อเยื่อปกติข้างเคียงน้อยกว่าที่ ต่อม้ำลาย เสมอ และ กล้ามเนื้อบริเวณลำคอ (ที่มา: ศูนย์ใช้โคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์)

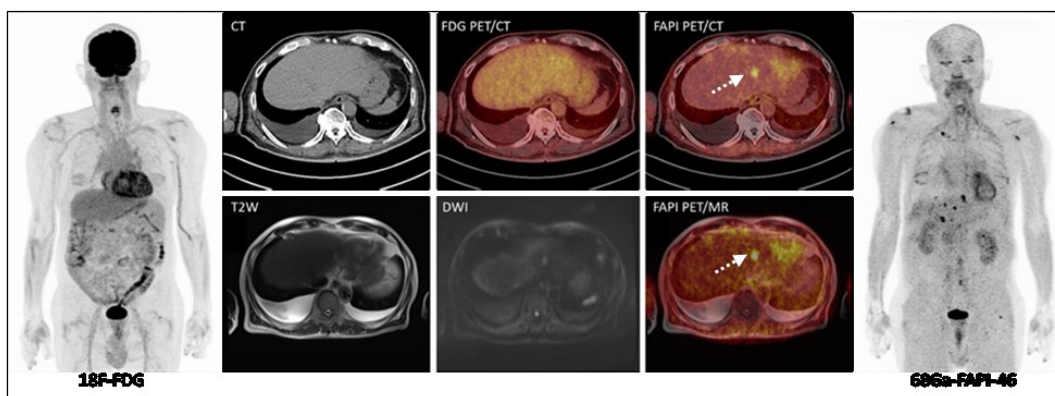
ภายในก้อนมะเร็ง (tumor heterogeneity) ความแปรปรวนระหว่างแพทย์รังสีรักษาในการกำหนดขอบเขตของก้อนเนื้อ ยังคงเป็นประเด็นที่อาจส่งผลให้เกิดการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งที่ต้องศึกษาต่อไป เพราะการรักษาภายหลังจากการฉายแสงไปแล้วนั้น มีข้อจำกัดหลาย ๆ อย่าง เช่น ผลข้างเคียงจากการฉายรังสีซ้ำในตำแหน่งเดิม¹⁴

มะเร็งตับ

มะเร็งตับเป็นมะเร็งที่มีอัตราการเสียชีวิตมากที่สุดเป็นอันดับสองของโลก มะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดีคิดเป็นร้อยละ 70 และร้อยละ 15 ของมะเร็งในตับตามลำดับ นอกจากนี้ภาวะตับแข็งไม่ได้เป็นเพียงแค่สาเหตุของการเกิดโรคมะเร็งตับเท่านั้นแต่ยัง เป็นข้อจำกัดในการรักษาอีกด้วย¹⁵⁻¹⁷

ภาพวินิจฉัยทางการแพทย์จึงมีความสำคัญในการประเมินเพื่อให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับการรักษาที่เหมาะสม และถึงแม้ว่าการตรวจด้วยอัลตราซาวด์จะเป็นการตรวจคัดกรองที่ใช้อย่างแพร่หลายแต่ความไวเพียงร้อยละ 60 เท่านั้น ความไวของการตรวจ ซีทีและเอ็มอาร์ไอดับ ในโรคมะเร็งตับนั้น มีความไวตั้งแต่ร้อยละ 80 ถึง 88¹⁸⁻²⁰

ในปัจจุบัน 18F-FDG เพท-ซีที เป็นที่รู้จักมากขึ้นว่าเป็นภาพวินิจฉัยที่มีประสิทธิภาพในกลุ่มโรคมะเร็ง²¹ แต่ยังสามารถใช้ในการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดีที่ไม่ค่อยดีนัก ด้วยความไวร้อยละ 50 ถึง 70 ในโรคมะเร็งตับซึ่งไม่ได้แตกต่างจากการตรวจด้วย ซีทีและเอ็มอาร์ไอดับ ซึ่งน่าจะมีสาเหตุจากการจับสารเภสัชรังสีที่บริเวณเนื้อเยื่อปกติทำให้บังบังรอยโรคและทำให้เกิดผลลบลง²²⁻²⁵



รูปที่ 4 ภาพการตรวจ 68Ga-FAPI เพท-ซีที และ เพท-เอ็มอาร์ไอ เทียบกับ 18F-FDG เพท-ซีที ในผู้ป่วยผู้ป่วย มะเร็งท่อน้ำดี อายุ 78 ปี ที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดแล้วให้ยาเคมีบำบัด มาด้วยตรวจพบค่าสารบ่งชี้ มะเร็ง Carcinoembryonic Antigen (CEA) สูง (5.2 ng/mL; ค่าปกติน้อยกว่า 4.3 ng/mL) ผลซี-ที ไม่พบความผิดปกติจึงถูกส่งตัวมาทำ เพท-ซีที เพื่อประเมินการกลับเป็นซ้ำของโรค พบว่า 68Ga-FAPI เพท-ซีที และ เพท-เอ็มอาร์ไอ ซึ่งมีความไวในการตรวจพบการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งที่ตับและต่อมน้ำเหลืองในช่องท้องมากกว่า เนื่องจากมีการการสะสมของสารเภสัชรังสีบริเวณก้อนเนื้อมาก ในขณะที่สะสมบริเวณเนื้อเยื่อปกติเล็กน้อย ส่งผลให้สัดส่วนการจับในก้อนมะเร็งเมื่อเทียบกับเนื้อเยื่อปกติสูงกว่า 18F-FDG เพท-ซีที ซึ่งไม่สามารถตรวจพบความผิดปกติดังกล่าวได้ (ที่มา: ศูนย์โซโคตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์)

มะเร็งท่อน้ำดีมีการจับสารเภสัชรังสี 18F-FDG ที่หลากหลาย ตั้งแต่ไม่จับเลยไปจนถึงจับเข้ม แต่เนื่องจากมะเร็งท่อน้ำดีมี desmoplastic micro-environment ซึ่งจะพบ cancer-associated fibro-blasts (CAFs) เป็นจำนวนมาก ทำให้ 68Ga-FAPI สามารถตรวจพบมะเร็งชนิดนี้ได้ดีกว่า นอกจากนั้น มะเร็งตับก็มีความสัมพันธ์อย่างมากกับการเกิดพังผืดหรือภาวะตับแข็งซึ่งอาจพบได้มากถึงร้อยละ 80 ถึง 90^{26,27}

ในการศึกษาของ Wei Guo และคณะได้รวบรวมผู้ป่วยจำนวน 34 รายที่ได้รับการตรวจด้วย 18F-FDG เพท-ซีที และ 68Ga-FAPI เพท-ซีที โดยมีผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ 20 ราย มะเร็งท่อน้ำดี 12 ราย และผู้ป่วยที่ไม่ใช่มะเร็งอีกสองราย (hepatic adenoma

และ dysplastic nodule) ในจำนวนผู้ป่วย 32 ราย เป็นผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการรักษา 23 ราย และผู้ป่วย 9 รายนี้มีประวัติผ่าตัดตับมาแล้ว²⁸

ซีทีและเอ็มอาร์ไอตรวจพบมะเร็งตับได้ร้อยละ 96 และร้อยละ 100 ตามลำดับ ในขณะที่ 18F-FDG เพท-ซีที และ 68Ga-FAPI เพท-ซีที สามารถตรวจพบคิดเป็นร้อยละ 65 และร้อยละ 96 ตามลำดับ โดยมีเพียงรอยโรคเดียวเท่านั้นที่ไม่สามารถตรวจพบได้จาก 68Ga-FAPI เพท-ซีที เนื่องจากมีขนาดน้อยกว่า 1.5 เซนติเมตร เมื่อวิเคราะห์แยกตามชนิดแล้วพบว่า ความไวของ ซีที เอ็มอาร์ไอ 18F-FDG เพท-ซีที และ 68Ga-FAPI เพท-ซีที เท่ากับร้อยละ 94 100 69 และ 94 ในมะเร็งตับตามลำดับ และ ร้อยละ 100 100 57 และ

100 ในมะเร็งท่อน้ำดีตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่า 68Ga-FAPI-04 ตรวจพบมะเร็งตับได้ในผู้ป่วยแทบทุกรายด้วยการจับสารเภสัชรังสีที่เข้มกว่า (median SUVmax 13.61 เทียบกับ 4.24; $P<0.001$) และขอบเขตที่ชัดเจนกว่า 18F-FDG อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (median TBR 5.55 เทียบกับ 1.17, $P<0.001$) ทั้งนี้มีการสันนิษฐานว่า ในมะเร็งที่มีขนาดมากกว่า 1 มิลลิเมตรจะมีการสร้าง “stroma” ซึ่งเป็นเนื้อเยื่อที่เป็นส่วนประกอบของเนื้องอกซึ่งอาจจะส่งผลให้ปริมาตรของบริเวณที่ 68Ga-FAPI ไปสะสมมีขนาดใหญ่มากกว่าปริมาตรของก้อนมะเร็ง

ทั้งนี้ลักษณะทางพยาธิวิทยาส่งผลต่อการจับสารเภสัชรังสี 68Ga-FAPI-04 ถ้าเป็นกลุ่ม poorly differentiated จะมีแนวโน้มว่าค่า SUVmax และสัดส่วนการจับในก้อนมะเร็งเมื่อเทียบกับเนื้อเยื่อปกติ (tumor-to-background ratio) สูงกว่าในกลุ่มที่เป็น moderately differentiated และ well-differentiated อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ 18F-FDG ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสามกลุ่ม

เมื่อพิจารณาเฉพาะรอยโรคในตับจะพบว่า เอ็มอาร์ไอตับ 18F-FDG เพท-ซีที และ 68Ga-FAPI เพท-ซีที ไม่มีผลบวกผลลบ โดยที่ เอ็มอาร์ไอตับสามารถตรวจพบรอยโรคได้มากกว่า 18F-FDG เพท-ซีที และ 68Ga-FAPI เพท-ซีที โดยที่รอยโรคที่ 68Ga-FAPI ไม่สามารถตรวจพบได้มีขนาดเล็กกว่า 1.5 เซนติเมตรทั้งสิ้น

ทว่าจุดแข็งของ 68Ga-FAPI เพท-ซีที คือความสามารถในการตรวจรอยโรคที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและอวัยวะอื่น ๆ นอกตับ โดยที่ 68Ga-FAPI เพท-ซีที สามารถตรวจพบจำนวนบริเวณที่มีการกระจาย และ ค่า SUVmax มากกว่า

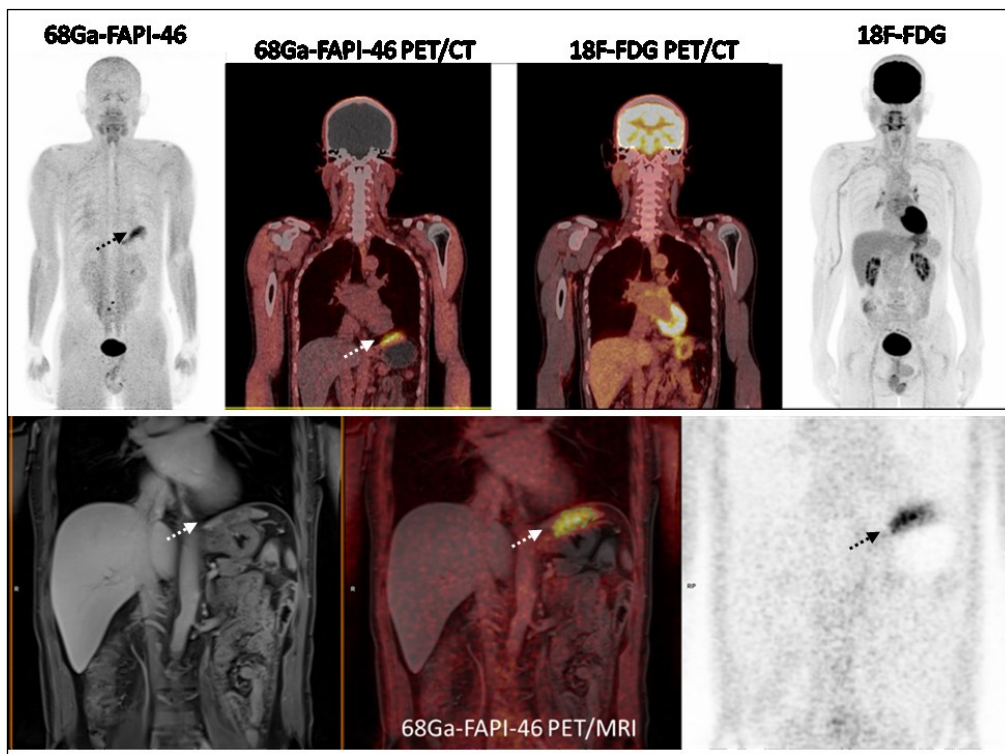
18F-FDG เพท-ซีที อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะการกระจายไปยังเยื่อช่องท้อง (median SUVmax, 7.10 เทียบกับ 2.62; $P<0.01$), กระดูก (median SUVmax, 6.72 เทียบกับ 2.83; $P<0.01$) และ ต่อมน้ำเหลืองในช่องท้อง (median SUVmax, 9.21 เทียบกับ 2.88; $P<0.01$)

เมื่อคำนวณจากรอยโรคทั้งหมด 190 ตำแหน่ง 68Ga-FAPI เพท-ซีที มีความสามารถในการระบุรอยโรคมากกว่า 18F-FDG (ร้อยละ 87 เทียบกับร้อยละ 65; $P<0.001$).

โดยผลบวกผลลบของ 68Ga-FAPI เพท-ซีที ที่พบในการศึกษานี้มีเพียง 7 ตำแหน่งซึ่งเกิดจากการอักเสบเรื้อรัง (inflammatory granuloma), การติดเชื้อที่ปอด, ก้อนเนื้อที่ต่อมไทรอยด์ (thyroid adenoma), และ ผลที่เกิดจากตอบสนองของเนื้อเยื่อต่อการรักษา

จากประสิทธิภาพในการตรวจวินิจฉัยข้างต้นทำให้ 68Ga-FAPI และ 18F-FDG เปลี่ยนแปลงการรักษาโดยพบรอยโรคในตำแหน่งใหม่ที่ไม่สามารถตรวจพบได้จาก conventional imaging คิดเป็นร้อยละ 30 และ 25 ตามลำดับ ทำให้การรักษาเปลี่ยนจากการให้สารเคมีบำบัดเฉพาะที่ผ่านทางหลอดเลือดแดงเข้าไปสู่ตับในบริเวณที่มีก้อนมะเร็งโดยตรง (transarterial chemoembolization) เป็นการรักษาที่มีผลทั่วร่างกาย (systemic therapy)

ข้อมูลที่น่าสนใจเพิ่มเติมคือ 68Ga-FAPI-04 มีการจับในเนื้อตับที่มีภาวะตับแข็ง (SUVmax = 4.84 ± 1.64) มากกว่าเนื้อตับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะตับแข็ง (SUVmax = 1.99 ± 0.65) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.01$) เป็นผลให้ สัดส่วนการจับในก้อนมะเร็งเมื่อเทียบกับเนื้อเยื่อปกติลดลงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ กล่าวคืออาจ



รูปที่ 5 ภาพการตรวจ 68Ga-FAPI เพท-ซีที และ เพท-เอ็มอาร์ไอ เทียบกับ 18F-FDG เพท-ซีที ในผู้ป่วยชาย อายุ 78 ปี ตรวจพบค่าสารบ่งชี้มะเร็ง alpha fetoprotein (AFP) สูงผิดปกติ (730 IU/mL; ค่าปกติน้อยกว่า 10 IU/mL) ถูกส่งตัวมาทำ เพท-ซีที เพื่อวินิจฉัยก้อนในตับ พบว่ามีการสะสมของ 68Ga-FAPI-46 ของก้อนเนื้อในตับ และ เพท-เอ็มอาร์ไอ ช่วยในการบอกลักษณะของก้อน ขณะที่ 18F-FDG ไม่สามารถระบุขอบเขตของโรคได้เนื่องจากติดกับกระเพาะอาหารและอยู่ในตับซึ่งมีการสะสมของ 18F-FDG ค่อนข้างเข้มทำให้บ่งรอยโรค แพทย์จึงได้วางแผนผ่าตัดในผู้ป่วยรายนี้ (ที่มา: ศูนย์ไฮโคเลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์)

ส่งผลให้ตรวจพบรอยโรคและกำหนดขอบเขตของมะเร็งได้ยากมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง

นอกจากนี้ ยังอาจเป็นไปได้ว่า 68Ga-FAPI อาจมีความสามารถในการแยกระหว่างรอยโรคที่เป็นมะเร็งและไม่ใช่มะเร็งในระดับอีกด้วย แต่ข้อมูลในตอนนี้อาจยังไม่เพียงพอในการสนับสนุนข้อสันนิษฐานดังกล่าว

มะเร็งตับอ่อน

มะเร็งตับอ่อนเป็นมะเร็งที่มีอัตราการเสียชีวิตสูง²⁹ การตรวจพบโรคในระยะเริ่มต้นและการประเมินระยะ

ที่แม่นยำนั้นมีส่วนต่ออัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยทั่วไปแล้วมะเร็งตับอ่อนชนิด Pancreatic ductal carcinoma (PDAC) จะพบ “stroma” ซึ่งเป็นเนื้อเยื่อที่มี cancer-associated fibroblasts (CAFs) เป็นส่วนประกอบ³⁰⁻³³ โดยงานวิจัยนี้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 19 ราย โดยเปรียบเทียบผลการวินิจฉัยระยะโรคระหว่าง 68Ga-FAPI เพท-ซีที และ ซีทีสแกนที่ทำการฉีดสารทึบรังสี พบว่า 68Ga-FAPI เพท-ซีที เปลี่ยนระยะโรค (TNM staging) ในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการ

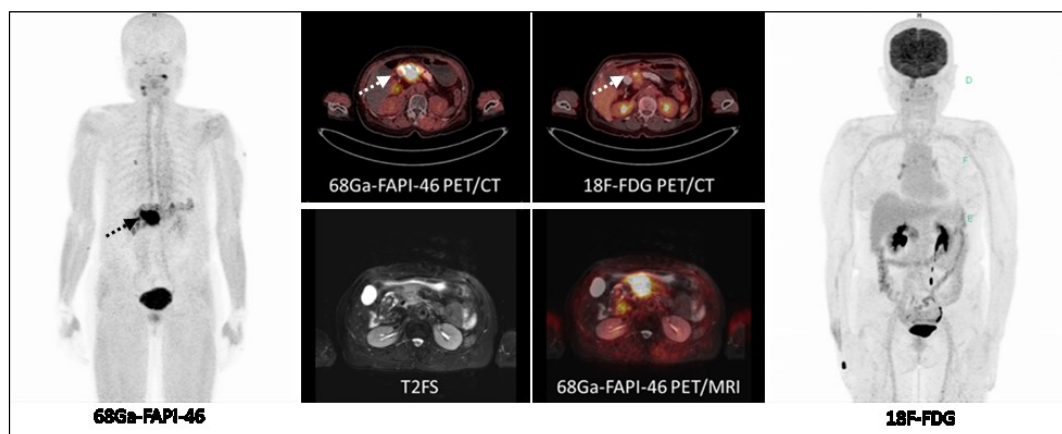
รักษา 10 ใน 19 ราย โดยการตรวจเจอรอยโรคที่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและอวัยวะอื่น ๆ แต่พบว่ามีผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับการผ่าตัด (Whipple operation) และให้ยาเคมีบำบัดแล้วสงสัยว่ามีการกลับเป็นซ้ำจากการตรวจซีทีสแกน แต่ทว่าไม่พบว่ามี การจับ 68Ga-FAPI นอกจากนี้ยังเปลี่ยนแปลงการรักษาในผู้ป่วย 7 ราย เช่น เปลี่ยนจากการผ่าตัดเป็นการฉายรังสีโดยใช้ภาพจากการตรวจ 68Ga-FAPI เพท-ซีที ในการวางแผนการรักษา และการให้ FAPI-ligand therapy³⁴

ทั้งนี้ยังพบว่าภาวะดัดอ้อนอกเสบเป็นสาเหตุหนึ่งของการสะสมสาร 68Ga-FAPI ทัวบริเวณดัดอ้อน และภาวะมะเร็งจะมีการจับสารเภสัชรังสีเข้มกว่าบริเวณที่

มีดัดอ้อนอกเสบ เมื่อเปรียบเทียบภาพระหว่าง 10 นาที 60 นาที และ 180 นาทีหลังฉีดสารเภสัชรังสี พบว่ามีแนวโน้มที่ 68Ga-FAPI จะมีการสะสมมากขึ้นเมื่อเวลาผ่านไปในระยะ และ การสะสมบริเวณที่มีดัดอ้อนอกเสบลดลง

แนวโน้มในการพัฒนาไปสู่การรักษา

แนวคิดในการนำ Fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) กำลังถูกนำมาพัฒนาเพื่อใช้การรักษาแบบ “Theranostics” เพราะมีความสามารถในการวินิจฉัย สะสมในก้อนมะเร็งและบริเวณที่มีมะเร็งแพร่กระจาย และยังสะสมในเนื้อเยื่อปกติได้น้อย ในการศึกษาที่ผ่านมา



รูปที่ 6 ภาพการตรวจ 68Ga-FAPI เพท-ซีที และ เพท-เอ็มอาร์ไอ เทียบกับ 18F-FDG เพท-ซีที ในผู้ป่วยหญิง อายุ 71 ปี มาด้วยอาการปวดท้อง ตรวจพบก้อนเนื้อที่ดัดอ้อนจึงมาตรวจเพท-ซีที เพื่อวินิจฉัยก้อนที่ดัดอ้อนพบที่มีการสะสมของ 68Ga-FAPI-46 และ 18F-FDG ของก้อนเนื้อ และ เพท-เอ็มอาร์ไอช่วยในการบอกลักษณะและขอบเขตของก้อน นอกจากนี้จะเห็นว่าการสะสมสาร 68Ga-FAPI ทัวบริเวณดัดอ้อน ซึ่งสันนิษฐานว่าเกิดจากภาวะดัดอ้อนอกเสบเรื้อรัง เนื่องจากพบหินปูนเกาะที่เนื้อดัดอ้อนเป็นจำนวนมาก (ที่มา: ศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์)

Loktev และคณะ ได้ทำการผลิตสารเภสัชรังสีโดยติดฉลาก FAPI กับสาร ^{177}Lu ได้เป็น ^{177}Lu -FAPI ซึ่งเมื่อทดลองฉีดในหนูทดลอง (HT-1080-FAP tumor-bearing mice) แล้วพบว่ามีการสะสมในก้อนมะเร็ง และมีผลต่อเนื้อเยื่อปกติบริเวณข้างเคียงค่อนข้างน้อย³⁵ จึงนำมาสู่การนำสารรังสีที่มีความสามารถในการปล่อยรังสีแอลฟา (α emitter) คือ ^{64}Cu และ ^{225}Ac มาจับกับ FAPI จากการศึกษาพบว่า ^{64}Cu -FAPI-04 มีการสะสมในก้อนมะเร็งระดับและมะเร็งลำไส้ มากกว่าเมื่อเทียบกับ ^{68}Ga -FAPI-04 ขณะที่การขับออกทางปัสสาวะน้อยกว่า ^{68}Ga -FAPI-04 และยังพบว่าในหนูที่ได้รับการฉีด ^{225}Ac -FAPI-04 สามารถยับยั้งการโตขึ้นของก้อนเนื้อเมื่อเปรียบเทียบกับหนูที่ไม่ได้รับสารเภสัชรังสีดังกล่าว³⁶ นอกจากนี้ยังมีการทดลองรักษาผู้ป่วยด้วย ^{90}Y -FAPI-04 2.9 GBq ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแพร่กระจายไปยังกระดูกหลังฉีดสารเภสัชรังสีมีการเก็บภาพที่ได้จากรังสี bremsstrahlung พบว่ามีการสะสมที่บริเวณรอยโรคได้ดี ทั้งยังช่วยลดอาการปวดได้ โดยสังเกตจากการให้ยาแก้ปวด (morphine) ที่ลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนให้การรักษา³⁷

บทสรุป (Conclusion)

การตรวจเพท-ซีที ด้วยสารเภสัชรังสี Fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) กำลังได้รับความสนใจในการวินิจฉัยโรคมะเร็งเนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าสามารถตรวจวินิจฉัยโรคมะเร็งได้หลายชนิดทั้งบริเวณก้อนมะเร็งและบริเวณที่มีการกระจาย ซึ่งช่วยในการเปลี่ยนแปลงแนวทางการรักษาและยังสามารถให้ข้อมูลเพิ่มเติมจากการตรวจ ^{18}F -FDG เพท-ซีที ซึ่งเป็นการตรวจวินิจฉัยภาพ

ทางการแพทย์ระดับโมเลกุลที่แพร่หลายในมะเร็งวิทยาในปัจจุบัน นอกจากนี้ยังมีการนำ FAPI ไปพัฒนาเพื่อนำไปใช้ในการรักษาแบบ “Theranostics” อีกด้วย อย่างไรก็ตามการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งที่มีความจำเพาะและมีจำนวนมากยังเป็นสิ่งที่ต้องทำการศึกษาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Pomper M, VanBrocklin H, Anderson C. What is molecular imaging? *J Nucl Med*. 2008;49(supplement 1):163P.
2. Kircher MF, Hricak H, Larson SM. Molecular imaging for personalized cancer care. *Mol Oncol*. 2012;6(2):182-195. doi:10.1016/j.molonc.2012.02.005
3. Weissleder R, Pittet MJ. Imaging in the era of molecular oncology. *Nature*. 2008;452(7187):580-589. doi:10.1038/nature06917
4. Brennen WN, Isaacs JT, Denmeade SR. Rationale behind targeting fibroblast activation protein-expressing carcinoma-associated fibroblasts as a novel chemotherapeutic strategy. *Mol Cancer Ther*. 2012;11(2):257-266. doi:10.1158/1535-7163.MCT-11-0340
5. Franco OE, Shaw AK, Strand DW, Hayward SW. Cancer associated fibroblasts in cancer pathogenesis. *Semin Cell Dev Biol*. 2010;21(1):33-39. doi:10.1016/j.semcdb.2009.10.010
6. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. ^{68}Ga -FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. *J Nucl Med*. 2019;60(6):801-805. doi:10.2967/jnumed.119.227967

7. Meyer C, Dahlbom M, Lindner T, et al. Radiation Dosimetry and Biodistribution of ⁶⁸Ga-FAPI-46 PET Imaging in Cancer Patients. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2020;61(8):1171-1177. doi:[10.2967/jnumed.119.236786](https://doi.org/10.2967/jnumed.119.236786)
8. Chen H, Pang Y, Wu J, et al. Comparison of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [¹⁸F] FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic lesions in patients with various types of cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(8):1820-1832. doi:[10.1007/s00259-020-04769-z](https://doi.org/10.1007/s00259-020-04769-z)
9. Chen H, Zhao L, Ruan D, et al. Usefulness of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in patients presenting with inconclusive [¹⁸F]FDG PET/CT findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(1):73-86. doi:[10.1007/s00259-020-04940-6](https://doi.org/10.1007/s00259-020-04940-6)
10. Koerber SA, Staudinger F, Kratochwil C, et al. The Role of ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT for Patients with Malignancies of the Lower Gastrointestinal Tract: First Clinical Experience. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2020;61(9):1331-1336. doi:[10.2967/jnumed.119.237016](https://doi.org/10.2967/jnumed.119.237016)
11. Alterio D, Marvaso G, Ferrari A, Volpe S, Orecchia R, Jereczek-Fossa BA. Modern radiotherapy for head and neck cancer. *Semin Oncol*. 2019;46(3):233-245. doi:[10.1053/j.seminoncol.2019.07.002](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2019.07.002)
12. Castaldi P, Leccisotti L, Bussu F, Micciché F, Rufini V. Role of (¹⁸F)-FDG PET-CT in head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital Organo Uff Della Soc Ital Otorinolaringol E Chir Cerv-facc*. 2013;33(1):1-8.
13. Hentschel M, Appold S, Schreiber A, et al. Serial FDG-PET on patients with head and neck cancer: implications for radiation therapy. *Int J Radiat Biol*. 2009;85(9):796-804. doi:[10.1080/09553000903039180](https://doi.org/10.1080/09553000903039180)
14. Syed M, Flechsig P, Liermann J, et al. Fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) PET for diagnostics and advanced targeted radiotherapy in head and neck cancers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(12):2836-2845. doi:[10.1007/s00259-020-04859-y](https://doi.org/10.1007/s00259-020-04859-y)
15. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108. doi:[10.3322/caac.21262](https://doi.org/10.3322/caac.21262)
16. Altekruse SF, Devesa SS, Dickie LA, McGlynn KA, Kleiner DE. Histological classification of liver and intrahepatic bile duct cancers in SEER registries. *J Regist Manag*. 2011;38(4):201-205.
17. Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent*. 2017;24(3):1073274817729245. doi:[10.1177/1073274817729245](https://doi.org/10.1177/1073274817729245)
18. Bennett GL, Krinsky GA, Abitbol RJ, Kim SY, Theise ND, Teperman LW. Sonographic detection of hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in cirrhosis: correlation of pretransplantation sonography and liver explant pathology in 200 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179(1):75-80. doi:[10.2214/ajr.179.1.1790075](https://doi.org/10.2214/ajr.179.1.1790075)
19. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2015;275(1):97-109. doi:[10.1148/radiol.14140690](https://doi.org/10.1148/radiol.14140690)

20. Kim CK, Lim JH, Lee WJ. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver: accuracy of ultrasonography in transplant patients. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2001;20(2):99-104. doi:[10.7863/jum.2001.20.2.99](https://doi.org/10.7863/jum.2001.20.2.99)
21. Bruix J, Reig M, Rimola J, et al. Clinical decision making and research in hepatocellular carcinoma: pivotal role of imaging techniques. *Hepatol Baltim Md.* 2011;54(6):2238-2244. doi:[10.1002/hep.24670](https://doi.org/10.1002/hep.24670)
22. Ho CL, Yu SCH, Yeung DWC. 11C-acetate PET imaging in hepatocellular carcinoma and other liver masses. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2003;44(2):213-221.
23. Iwata Y, Shiomi S, Sasaki N, et al. Clinical usefulness of positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in the diagnosis of liver tumors. *Ann Nucl Med.* 2000;14(2):121-126. doi:[10.1007/BF02988591](https://doi.org/10.1007/BF02988591)
24. Khan MA, Combs CS, Brunt EM, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2000;32(5):792-797. doi:[10.1016/s0168-8278\(00\)80248-2](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(00)80248-2)
25. Trojan J, Schroeder O, Raedle J, et al. Fluorine-18 FDG positron emission tomography for imaging of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(11):3314-3319. doi:[10.1111/j.1572-0241.1999.01544.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01544.x)
26. Mertens JC, Rizvi S, Gores GJ. Targeting cholangiocarcinoma. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(4 Pt B):1454-1460. doi:[10.1016/j.bbadis.2017.08.027](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.08.027)
27. Zou B, Liu X, Zhang B, et al. The Expression of FAP in Hepatocellular Carcinoma Cells is Induced by Hypoxia and Correlates with Poor Clinical Outcomes. *J Cancer.* 2018;9(18):3278-3286. doi:[10.7150/jca.25775](https://doi.org/10.7150/jca.25775)
28. Guo W, Pang Y, Yao L, et al. Imaging fibroblast activation protein in liver cancer: a single-center post hoc retrospective analysis to compare [68Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT versus MRI and [18F]-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(5):1604-1617. doi:[10.1007/s00259-020-05095-0](https://doi.org/10.1007/s00259-020-05095-0)
29. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34. doi:[10.3322/caac.21551](https://doi.org/10.3322/caac.21551)
30. Leppänen J, Lindholm V, Isohookana J, et al. Tenascin C, Fibronectin, and Tumor-Stroma Ratio in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas.* 2019;48(1):43-48. doi:[10.1097/MPA.0000000000001195](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001195)
31. Spill F, Reynolds DS, Kamm RD, Zaman MH. Impact of the physical microenvironment on tumor progression and metastasis. *Curr Opin Biotechnol.* 2016;40:41-48. doi:[10.1016/j.copbio.2016.02.007](https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.02.007)
32. Valkenburg KC, de Groot AE, Pienta KJ. Targeting the tumour stroma to improve cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(6):366-381. doi:[10.1038/s41571-018-0007-1](https://doi.org/10.1038/s41571-018-0007-1)
33. von Ahrens D, Bhagat TD, Nagrath D, Maitra A, Verma A. The role of stromal cancer-associated fibroblasts in pancreatic cancer. *J Hematol Oncol Hematol Oncol.* 2017;10:76. doi:[10.1186/s13045-017-0448-5](https://doi.org/10.1186/s13045-017-0448-5)

34. Röhrich M, Naumann P, Giesel FL, et al. Impact of 68Ga-FAPI PET/CT Imaging on the Therapeutic Management of Primary and Recurrent Pancreatic Ductal Adenocarcinomas. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2021;62(6):779-786.
doi:[10.2967/jnumed.120.253062](https://doi.org/10.2967/jnumed.120.253062)
35. Loktev A, Lindner T, Burger EM, et al. Development of Fibroblast Activation Protein-Targeted Radiotracers with Improved Tumor Retention. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2019;60(10):1421-1429.
doi:[10.2967/jnumed.118.224469](https://doi.org/10.2967/jnumed.118.224469)
36. Watabe T, Liu Y, Kaneda-Nakashima K, et al. Theranostics Targeting Fibroblast Activation Protein in the Tumor Stroma: 64Cu- and 225Ac-Labeled FAPI-04 in Pancreatic Cancer Xenograft Mouse Models. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2020;61(4):563-569.
doi:[10.2967/jnumed.119.233122](https://doi.org/10.2967/jnumed.119.233122)
37. Lindner T, Loktev A, Altmann A, et al. Development of Quinoline-Based Theranostic Ligands for the Targeting of Fibroblast Activation Protein. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2018;59(9):1415-1422.
doi:[10.2967/jnumed.118.210443](https://doi.org/10.2967/jnumed.118.210443)

สัญญาอนุญาต ไฟล์ข้อมูลเสริม และ ลิขสิทธิ์

บทความเผยแพร่ในรูปแบบของบทความแบบเปิดและสามารถเข้าถึงได้อย่างเสรี (open-access) ภายใต้เงื่อนไขของสัญญาอนุญาตครีเอทีฟคอมมอนส์สากล ในรูปแบบที่ ต้องอ้างอิงแหล่งที่มา ห้ามใช้เพื่อการค้า และห้ามแก้ไขดัดแปลง เวอร์ชัน 4.0 (CC BY NC ND 4.0) ท่านสามารถแจกจ่ายและนำบทความไปใช้ประโยชน์เพื่อการศึกษาได้ แต่ต้องระบุการอ้างอิงถึงบทความนี้จากเว็บไซต์วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ โดยการระบุข้อมูลบทความและลิงก์ URL บนเอกสารอ้างอิงของท่าน

ท่านไม่สามารถนำบทความไปใช้เพื่อการพาณิชย์ใด ๆ ได้เว้นแต่ได้รับอนุญาตจากบรรณาธิการวารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ และกรณีมีการนำบทความไปเรียบเรียงใหม่ เปลี่ยนแปลงเนื้อหา หรือเสริมเติมแต่งเนื้อหาของบทความนี้ ท่านไม่สามารถนำบทความที่ปรับแต่งไปเผยแพร่ได้ในทุกกรณี

หากมีวัสดุเอกสารข้อมูลวิจัยเสริมเพิ่มเติมใด ๆ ที่ใช้อ้างอิงในบทความ ท่านสามารถเข้าถึงได้บนหน้าเว็บไซต์ของวารสาร

บทความนี้เป็นลิขสิทธิ์ของราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ (Chulabhorn Royal Academy) พ.ศ.2564

การอ้างอิง

ธีรธัม ศิริพงษ์เสถียร, เจษฎาพร พร้อมเที่ยงตรง, อัญชิสา คุณาวุฒิ, พิรพล เกียรติกิตติกุล, ชนิสา โชติพานิช. Fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) เพท-ซีที และ เพท-เอ็มอาร์ไอ: สารเภสัชรังสีชนิดใหม่เพื่อการสร้างภาพทางการแพทย์ระดับโมเลกุลในโรคมะเร็ง. *วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์*. 2564;3(4):213-29.
<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/251748>

Siripongsatien D, Promteangtrong C, Kunawudhi A, Kiatkittikul P, Chotipanich C. Fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) PET/CT and PET/MRI: novel tracer for molecular imaging in oncology. *J Chulabhorn Royal Acad*. 2021;3(4):213-29.
<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/251748>

Online Access

<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/251748>

