

双能量 CT 在肺癌中的应用进展

邹红烨, 左敏静

【摘要】 肺癌是我国最常见的恶性肿瘤,早期发现、诊断、分期及疗效评估对肺癌患者具有重要意义。目前常用传统 CT 对肺癌患者进行初步评估,但双能量 CT 较传统 CT 具有诸多优势,对临床研究与应用有一定指导意义,随着双能技术的进步及研究的深入,肺癌患者将更好地从双能量 CT 评估中获益。

【关键词】 肺肿瘤; 双能量 CT; 诊断,鉴别; 疗效评估

【中图分类号】 R734.2; R814.42 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)01-0133-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.01.026

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



原发性肺癌(简称肺癌)是我国最常见的恶性肿瘤,其在男性和女性的癌症死因中均居首位^[1]。早期发现、诊断、分期及疗效评估对改善肺癌患者的生存质量和降低死亡率具有重要意义。传统 CT 是评估肺癌最常用的影像学检查方法,但其净强化值的测定易受呼吸运动干扰,且无法进行功能评估。PET/CT 虽为功能学成像,但其费用较高及产生放射性代谢物质等缺点,限制了它的广泛及重复应用。

双能量 CT(dual-energy computed tomography, DECT)指通过各种方式进行双能量扫描的技术,临床最常用的是快速管电压切换单源双能量能谱 CT、双源 CT 和“三明治”探测器双能量 CT^[2]。DECT 的图像对比噪声比高、对比传统 CT 不增加甚至降低辐射剂量,可获得虚拟平扫图像、碘基图、单能量图像,在形态学分析的同时进行多参数定量分析,常用参数包括碘浓度(iodine content, IC)或碘容积(iodine volume)、标化碘浓度(normalized iodine content, NIC)、能谱曲线斜率(slope of spectral attenuation curves, λ HU)、有效原子序数(effective-atomic number, Eff-Z)等。DECT 在肺癌的诊断与鉴别诊断、疗效评价和预后分析中均发挥重要作用^[3-6],本文主要从以下六个方面回顾 DECT 在肺癌中的应用进展。

肺部良恶性病灶的鉴别

传统 CT 可通过形态学和强化特征鉴别孤立性肺结节(solitary pulmonary nodules, SPN),但良恶性 SPN 之间形态学特征常存在重叠,且较小 SPN 的强

化特征常难以准确判断^[7]。双能量参数分析可有效减少线束硬化伪影以准确测量病灶 CT 值,并可分离出碘基图以定量测量 IC。Lin 等^[8]认为肺炎性肿块的 IC、NIC 及能谱曲线斜率均高于肺癌病灶。与此类似, Yu 等^[9]发现虽然炎性肌纤维母细胞瘤存在多种亚型而导致其部分参数与肺癌重叠,但其静脉期 NIC 仍显著高于肺癌。Hou 等^[10]也发现炎性病变中央区的静脉期 NIC 高于肺癌病灶,推测可能与肺癌病灶内血管发育不成熟、与肿瘤增殖速度不匹配,导致病灶内出现小灶性坏死有关。Xiao 等^[11]则认为恶性 SPN 的动、静脉期 IC 和 NIC 均高于良性肺结节,但其未对良性病变分亚组进行比较,包括良性肿瘤、急慢性炎症肺结节和结核结节等,且良性病灶的构成比例也可能对实验结果产生一定影响。Chen 等^[7]进一步分析发现,碘定量参数对磨玻璃密度结节(ground glass nodules, GGN)的良恶性鉴别能力优于实性肺结节,原因可能与 GGN 的细胞密度较低,较少压迫、浸润瘤内微血管和掩盖病灶内血流动力学特征有关。总之,DECT 可能有助于鉴别良恶性肺结节,但仍需进一步分亚组进行研究分析。

评估恶性 GGN 的血供并预测侵袭性

GGN 一般按是否出现实性成分分为纯磨玻璃密度结节(pure ground glass nodules, pGGN)和混合磨玻璃密度结节(mixed ground glass nodules, mGGN)。相当一部分 GGN,尤其是体积较大的 mGGN 为恶性或潜在恶性病变。由于肺腺癌常以 GGN 形式出现,且病灶内细胞和血管密度较正常肺组织均有所增加,故常认为 GGN 内出现实性成分及强化与病灶侵袭性有关^[12-14]。GGN 直径常较小,不易准确勾画 ROI,且病灶内可含气泡。传统 CT 难以准确判断 GGN 的强化, PET/CT 对 GGN 代谢特征的判断也存在假阴性。

作者单位: 330006 南昌,南昌大学第二附属医院影像中心

作者简介: 邹红烨(1995—),女,江西人,硕士研究生,主要从事胸部肿瘤影像诊断工作。

通信作者: 左敏静; E-mail: 124542022@qq.com

基金项目: 江西省重点研发计划项目(20161BBG70203); 江西省科技厅应用培育研究计划(20181BBG78066)

但碘图不受病灶密度的影响,可有效区分碘、钙、血液及渗出,且扫描配准较好,故碘图可较好反映 GGO 的血供。

Zhang 等^[13]认为单能量图像有助于减少线束硬化伪影的影响,增强扫描 140 keV 单能量图像的病灶 CT 值联合最大直径可辅助诊断侵袭性腺癌和判断 pGGN 的血供及周围侵犯。Liu 等^[15]发现 mGGN 的 NIC 较 pGGN 更高,提示 NIC 与 GGN 的恶性程度相关;且侵袭性腺癌的水浓度显著高于微浸润性腺癌和浸润前病变,这可能与侵袭性腺癌生长速度较快而导致的细胞密度增高、肺泡壁塌陷、灶内气体成分减少等因素有关。由于形态学特征如毛刺征、脐凹征等也可较好地鉴别良恶性 GGN,故通过 GGN 形态学特征联合病灶单能级碘相关参数、水浓度等有可能进一步提高 GGN 的诊断准确性。

辅助预测分子标志物表达及水平

分子靶向药物治疗可提高晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的总体生存期,其包括直接抗肿瘤血管新生和以表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、MET 基因扩增以及融合基因为靶点的药物等^[16]。EGFR 和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)均与肿瘤新生血管生成有关,肿瘤血管的数量增加和成熟可促进癌组织的代谢、生长和转移^[17,18]。虽然临床中常用肺癌组织标本判断基因表达及水平,但无法取检或取样不足者常难以准确判断。而 DECT 有助于辅助判断病灶不同区域 EGFR 及 VEGF 等分子标志物表达及水平^[17,19,20]。Li 等^[19]发现 NIC 可预测 EGFR 突变状态,EGFR 突变型的 NIC 显著高于野生型。Wu 等^[18]及 Li 等^[21]则进一步发现甲状腺转录因子-1(thyroid transcription factor-1, TTF-1)突变及间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)基因重排与 NIC 并无明显相关性,也间接证实了 TTF-1 及 ALK 基因可能与微血管增殖状态相关度不高。还有研究发现多种双能量参数与 VEGF 的表达水平显著相关^[17]。由于 VEGF 的过表达反映了病情进展和预后较差的可能,故碘定量参数不仅有助于判断基因突变状态,还可能预测 NSCLC 的生长模式、生长率和预后^[17]。

评价肺癌的分化程度

分化较差的肺癌病灶的新生血管结构更不成熟,血管通透性较高,癌细胞还可浸润管壁而导致管腔狭窄,故病灶易发生缺血坏死及纤维化等;而肿瘤分化程度和瘤内坏死是肺癌的独立和显著预后因子,瘤内纤

维化也与肿瘤侵袭性和预后有关^[22]。Iwano 等^[22]发现肺癌的碘容积与其分化程度相关,低分化肺癌的碘容积低于高分化肺癌,且延迟期碘容积与最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUVmax)呈负相关,这可能是由于高级别肺癌病灶代谢较高,而内部纤维化及坏死较多,肿瘤局部血流灌注受缺氧坏死等因素影响而减低。Lin 等^[23]发现动静脉期 NIC 和 λ HU 均有助于鉴别不同病理分级的 NSCLC,其中静脉期 λ HU 鉴别效能最高。DECT 有助于预测肺癌的分化程度和侵袭性,并与病理分级及 SUVmax 存在一定相关性。

肺癌 TNM 分期评估

肺癌患者的 TNM 分期有助于指导选择治疗方案和判断预后,传统 CT 一般通过淋巴结短径鉴别转移与非转移淋巴结,但反应性增生、感染等多种因素也可导致淋巴结肿大。既往文献多认为 DECT 有助于鉴别转移与非转移淋巴结,且转移淋巴结较非转移者的 IC 和 NIC 更低,这可能与转移淋巴结内新生血管不成熟、管腔狭窄及结内坏死等因素有关^[24-26]。但 Yang 等^[27]发现转移淋巴结的动静脉期 NIC 和 λ HU 均高于非转移淋巴结。各研究之间出现结论差异,甚至截然相反结论的原因可能与反应性增生淋巴结的比例、ROI 勾画方式(置于病灶血供较丰富的实性部分或勾画整个淋巴结)、纳入患者的临床分期和肺癌类型差异等因素有关。

晚期肺癌还易发生骨转移。双能量 CT 能发现传统 CT 遗漏的直径较小、对比噪声比较低的骨转移瘤^[28,29]。成骨性转移瘤有时还可表现为边界清楚的局灶性高密度病灶,而不典型骨岛的体积可较大,骨显像中可出现放射性浓聚,因此鉴别诊断较为困难^[28]。双能单能级图像较少受线束硬化伪影和金属伪影的影响,最佳单能级图像还可有效降低图像噪声,有助于鉴别密度大小及均匀性存在差异的骨岛与成骨性骨转移瘤^[28]。Dong 等^[29]发现 110 keV 单能量图像的病灶 SD 值(standard deviation, SD)可较好地鉴别骨岛与骨转移瘤。Yue 等^[28]则认为 70 KeV 单能量图像对比噪声比高而图像噪声低,鉴别效果更好;虽然 140 keV 图像的观察者间一致性更好,但容易遗漏病灶。

疗效评估

实体瘤治疗反应评价标准(response evaluation criteria in solid tumor, RECIST)按肿瘤的形态学参数变化评价疗效,但部分分子靶向治疗药物,最先引起且最重要的作用是抑制细胞生长和稳定病灶,而非缩小病灶的细胞毒性作用^[30]。因此,功能学评估方法显得

尤其重要。PET/CT 常用于评价病灶功能学变化,但存在费用高、产生放射活性代谢物质等缺点,且治疗早期炎症反应可能导致对疗效的误判^[31]。因此,有研究发现并证实了 DECT 与 PET/CT 之间的参数存在正相关性^[32,33],在随访过程中发现两者均与 RECIST 标准存在显著相关,且变化幅度较 RECIST 标准更为显著^[33]。然而,Aoki 等^[31]发现虽然较高的 SUVmax 和较低的 IC 均提示局部控制率较差,但 IC 与 SUVmax 之间无明显相关性。Iwano 等^[22]则认为碘容积与 SUVmax 呈负相关。不同研究之间 DECT 和 PET/CT 参数相关性的差异可能与纳入患者和肺癌病灶的特点、参数的选取以及检查间隔时间等因素有关。Hong 等^[34]发现对化疗有应答的晚期肺腺癌患者的 IC 较无应答者高,认为可能与病灶微血管密度越大化疗药物更易到达瘤体而产生疗效有关。Baxa 等^[35]发现化疗后有应答的 NSCLC 患者的动、静脉期碘浓度比值在治疗后显著下降。因此,碘定量参数对肺癌的早期非手术疗效评估具有一定价值,但其与功能学参数 SUVmax 间的相关性仍有待进一步研究。

展望

双能量 CT 在肺癌中的应用研究已初见成效,包括在鉴别诊断、分化程度判断、转移评价和早期疗效评估等方面均具有广阔的应用前景。但不同机型及研究者间的扫描方案、ROI 或碘容积的勾画方式和能谱曲线斜率的计算公式等存在差异,此外,双能量 CT 对良恶性肺结节、肿大淋巴结的鉴别诊断效能以及双能量 CT 与 PET/CT 的参数相关性等仍存在一定争议,均有待未来进一步标化及深入研究。笔者相信,随着双能量 CT 技术的不断进步和在应用中的探索,双能量 CT 还将更广泛深入地应用于肺癌相关临床研究和工作中。

参考文献:

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 张龙江, 卢光明. 双能量 CT: 回顾和展望 [J]. 放射学实践, 2014, 29(9): 1016-1020.
- [3] 石磊, 陈新月, 李剑, 等. 双能量 CT 的多参数分析及其在肿瘤成像中的应用 [J]. 中国医疗设备, 2017, 32(11): 18-22.
- [4] Liu Z, Zhang Z, Chen C, et al. Value of virtual monochromatic spectral images with metal artifact reduction algorithm in dual-energy computed tomography-guided microcoil localization of pulmonary nodules [J]. Medicine, 2018, 97(29): e11562.
- [5] Kim J, Lee KH, Kim J, et al. Improved repeatability of subsolid nodule measurement in low-dose lung screening with monoenergetic images: a phantom study [J]. Quant Imaging Med Surg, 2019, 9(2): 171-179.
- [6] Lenga L, Leithner D, Peterke JL, et al. Comparison of radiation

- dose and image quality of contrast-enhanced dual-source CT of the chest: single-versus dual-energy and second-versus third-generation technology [J]. AJR Am J Roentgenol, 2019, 212(4): 741-747.
- [7] Chen ML, Li XT, Wei YY, et al. Can spectral computed tomography imaging improve the differentiation between malignant and benign pulmonary lesions manifesting as solitary pure ground glass, mixed ground glass, and solid nodules? [J]. Thorac Cancer, 2019, 10(2): 234-242.
- [8] Lin J, Zhang L, Zhang C, et al. Application of gemstone spectral computed tomography imaging in the characterization of solitary pulmonary nodules [J]. J Comput Assist Tomo, 2016, 40(6): 907-911.
- [9] Yu Y, Wang X, Shi C, et al. Spectral computed tomography imaging in the differential diagnosis of lung cancer and inflammatory myofibroblastic tumor [J]. J Comput Assist Tomo, 2019, 43(2): 338-344.
- [10] Hou WS, Wu HW, Yin Y, et al. Differentiation of lung cancers from inflammatory masses with dual-energy spectral CT imaging [J]. Acad Radiol, 2015, 22(3): 337-344.
- [11] Xiao H, Liu Y, Tan H, et al. A pilot study using low-dose spectral CT and ASIR (adaptive statistical iterative reconstruction) algorithm to diagnose solitary pulmonary nodules [J]. BMC Med Imaging, 2015, 17(15): 54.
- [12] Lim H, Ahn S, Lee KS, et al. Persistent pure ground-glass opacity lung nodules ≥ 10 mm in diameter at CT scan [J]. CHEST, 2013, 144(4): 1291-1299.
- [13] Zhang Y, Tang J, Xu J, et al. Analysis of pulmonary pure ground-glass nodule in enhanced dual energy CT imaging for predicting invasive adenocarcinoma: comparing with conventional thin-section CT imaging [J]. J Thorac Dis, 2017, 9(12): 4967-4978.
- [14] Kawai T, Shibamoto Y, Hara M, et al. Can dual-energy CT evaluate contrast enhancement of ground-glass attenuation? [J]. Acad Radiol, 2011, 18(6): 682-689.
- [15] Liu G, Li M, Li G, et al. Assessing the blood supply status of the focal ground-glass opacity in lungs using spectral computed tomography [J]. Korean J Radiol, 2018, 19(1): 130-138.
- [16] 金静思, 贺小钊, 周黎明. 非小细胞肺癌分子靶向治疗药物的现状及进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(17): 881-885.
- [17] Li GJ, Gao J, Wang GL, et al. Correlation between vascular endothelial growth factor and quantitative dual-energy spectral CT in non-small-cell lung cancer [J]. Clin Radiol, 2016, 71(4): 363-368.
- [18] Wu F, Zhou H, Li F, et al. Spectral CT imaging of lung cancer [J]. Acad Radiol, 2018, 25(11): 1398-1404.
- [19] Li M, Zhang L, Tang W, et al. Identification of epidermal growth factor receptor mutations in pulmonary adenocarcinoma using dual-energy spectral computed tomography [J]. Eur Radiol, 2019, 29(6): 2989-2997.
- [20] Yanagawa M, Morii E, Fujiwara M, et al. Dual-energy dynamic CT of lung adenocarcinoma: correlation of iodine uptake with tumor gene expression [J]. Eur J Radiol, 2016, 85(8): 1407-1413.
- [21] Li M, Zhang L, Tang W, et al. Quantitative features of dual-energy spectral computed tomography for solid lung adenocarcinoma with EGFR and KRAS mutations, and ALK rearrangement: a preliminary study [J]. Transl Lung Cancer Res, 2019, 8(4): 401-412.

- [22] Iwano S, Ito R, Umakoshi H, et al. Evaluation of lung cancer by enhanced dual-energy CT: association between three-dimensional iodine concentration and tumour differentiation[J]. *BJR*, 2015, 88(1055): 20150224.
- [23] Lin LY, Zhang Y, Suo ST, et al. Correlation between dual-energy spectral CT imaging parameters and pathological grades of non-small cell lung cancer[J]. *Clin Radiol*, 2018, 73(4): 411-412.
- [24] 邓东, 胡小丽, 彭业胜, 等. 双源 CT 双能量成像对肺癌淋巴结转移的初步研究[J]. *临床放射学杂志*, 2016, 35(7): 1027-1031.
- [25] Fehrenbach U, Kahn J, Böning G, et al. Spectral CT and its specific values in the staging of patients with non-small cell lung cancer: technical possibilities and clinical impact[J]. *Clin Radiol*, 2019, 74(6): 456-466.
- [26] Li X, Meng X, Ye Z. Iodine quantification to characterize primary lesions, metastatic and non-metastatic lymph nodes in lung cancers by dual energy computed tomography: an initial experience [J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85(6): 1219-1223.
- [27] Yang F, Dong J, Wang X, et al. Non-small cell lung cancer: spectral computed tomography quantitative parameters for preoperative diagnosis of metastatic lymph nodes[J]. *Eur J Radiol*, 2017, 89(4): 129-135.
- [28] Yue D, Xin WR, Jing C, et al. Virtual monochromatic spectral imaging for the evaluation of vertebral inconspicuous osteoblastic metastases from lung[J]. *Acta Radiol*, 2017, 58(12): 1485-1492.
- [29] Dong Y, Zheng S, Machida H, et al. Differential diagnosis of osteoblastic metastases from bone islands in patients with lung cancer by single-source dual-energy CT: advantages of spectral CT imaging[J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84(5): 901-907.
- [30] de Jong EEC, van Elmpt W, Leijenaar RTH, et al. ^{18}F -FDG PET/CT-based response assessment of stage IV non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-carboplatin-bevacizumab with or without nitroglycerin patches[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(1): 8-16.
- [31] Aoki M, Akimoto H, Sato M, et al. Impact of pretreatment whole-tumor perfusion computed tomography and ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography measurements on local control of non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy[J]. *J Radiat Res*, 2016, 57(5): 533-540.
- [32] Schmid-Bindert G, Henzler T, Chu TQ, et al. Functional imaging of lung cancer using dual energy CT: how does iodine related attenuation correlate with standardized uptake value of ^{18}F -FDG-PET-CT? [J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(1): 93-103.
- [33] Ren Y, Jiao Y, Ge W, et al. Dual-energy computed tomography-based iodine quantitation for response evaluation of lung cancers to chemoradiotherapy/radiotherapy[J]. *J Comput Assist Tomo*, 2018, 42(4): 614-622.
- [34] Hong SR, Hur J, Moon YW, et al. Predictive factors for treatment response using dual-energy computed tomography in patients with advanced lung adenocarcinoma [J]. *Eur J Radiol*, 2018, 101(4): 118-123.
- [35] Baxa J, Matouskova T, Krakorova G, et al. Dual-phase dual-energy CT in patients treated with erlotinib for advanced non-small cell lung cancer: possible benefits of iodine quantification in response assessment[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(8): 2828-2836.

(收稿日期: 2019-10-26 修回日期: 2020-01-10)