

Advancements of dual-energy CT in diagnosis and treatment of pulmonary nodules

WEN Qingyun, HOU Yang*

(Department of Radiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

[Abstract] For diagnosis of pulmonary nodules, conventional chest CT relies mainly on morphological features of the nodules. Multiple quantitative parameters and imaging modes of dual-energy CT, such as virtual mono-energetic reconstruction, spectral HU curve, effective atomic number and material decomposition image play an irreplaceable role in diagnosis of pulmonary nodules. The application of dual-energy CT in diagnosis and treatment of pulmonary nodules were reviewed in this article.

[Keywords] lung neoplasms; tomography, X-ray computed; diagnostic imaging

DOI:10.13929/j.issn.1672-8475.2020.05.014

能谱 CT 在肺结节诊断及治疗中的应用进展

温青云, 侯 阳*

(中国医科大学附属盛京医院放射科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 常规胸部 CT 诊断肺结节主要依靠其形态学特征。能谱 CT 单能量图像、能谱曲线、有效原子序数及基物质图像等成像模式及多重定量参数有助于定性诊断肺结节、对肺癌进行分期以及精准治疗和评估预后。本文就能谱 CT 在肺结节诊治中的应用进展进行综述。

[关键词] 肺肿瘤; 体层摄影术, X 线计算机; 诊断显像

[中图分类号] R563; R814.42 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2020)05-0315-04

临床上将肺内直径 ≤ 3 cm 的圆形或类圆形、且不伴肺炎、肺不张、卫星灶及淋巴结肿大的病变称为肺结节(pulmonary nodule, PN)^[1]。传统 CT 只能根据形态学表现和强化程度判断肿块性质。随着低剂量 CT (low dose CT, LDCT) 的普及, 肺结节检出率明显提高, 但定性诊断依感困难。能谱 CT 具有多参数、可定量分析等特点, 有助于鉴别良恶性肺结节及进行恶性程度分级。

1 常用能谱 CT 肺结节评价指标

1.1 碘定量指标 人体组织或病变经过扫描后可表达为两种基物质的密度图, 该过程称为物质分离^[2]。能谱 CT 常用碘和水作为基物质来反映组织的强化程

度, 并用作计算的定量指标。评估肺结节的常用碘相关定量参数包括碘浓度(iodine concentration, IC)和标准化碘浓度(normalized IC, NIC)。IC 间接反映病灶内部血供情况。为去除对比剂总量、扫描时间及血液循环差异等因素对 IC 的影响, 临床根据同层主动脉碘含量进行标准化, 即 $NIC(NIC=IC_{lesion}/IC_{aorta})$ 。

1.2 单能量 CT 值和能谱曲线斜率 能谱 CT 能获得 40~140 keV 或 40~200 keV 能量范围的单能量图像^[3-4], 可根据不同组织及病变选择最佳单能量图像, 从而更好地显示病灶, 提高微小病变检出率。评估肺结节常用的单能量值图像包括 40 keV(CT_{40keV}) 和 70 keV(CT_{70keV})^[5-7]。40 keV 更接近碘的 k 缘

[第一作者] 温青云(1992—), 女, 山东济宁人, 在读硕士。研究方向: 医学影像学。E-mail: 2609579904@qq.com

[通信作者] 侯阳, 中国医科大学附属盛京医院放射科, 110004。E-mail: houyang1973@163.com

[收稿日期] 2019-08-19 **[修回日期]** 2019-10-25

(33 keV), 增强后不同组织间的对比度更明显^[8]; 而 70 keV 与传统混合能量 120 kV 在单能量模式下的平均能量大致相当。能谱曲线斜率(spectral HU curve slope, λ_{HU})则是反映能谱曲线特征的重要参数, 通常选取 100 keV 以内单能区段进行计算, 即 $\lambda_{\text{HU}} = |\text{CT}_{\text{keV1}} - \text{CT}_{\text{keV2}}| / (\text{keV1} - \text{keV2})$, 对于鉴别良恶性病变、评价病理分型以及恶性程度具有较高价值^[5-10]。

1.3 有效原子序数(effective atomic number, Eff-Z)

Eff-Z 是指如某元素对 X 线的吸收衰减系数与某物质的质量衰减系数相同, 则该元素的原子序数即为该物质的 Eff-Z^[11], 反映病变内化学物质的组成, 对于鉴别良恶性肺结节以及判断肺癌病理类型有一定帮助^[12-13]。

2 能谱 CT 鉴别良恶性肺结节

2.1 磨玻璃结节

临床通常采用高分辨率 CT 诊断肺磨玻璃密度结节(ground glass nodule, GGN), 根据 GGN 大小、形态轮廓、边缘及密度等影像学特征进行判断, 误诊率较高。既往研究^[14]显示 GGN 血供越丰富, 其恶性程度往往越高。由于 GGN 内部空气成分较多而实性成分过少, 常规 CT 评价 GGN 血供的价值有限。能谱 CT 所具有的多参数、定量分析等优点为评价 GGN 血供、判断良恶性及分级评估恶性程度提供了可能。

能谱 CT 图像对于鉴别良恶性 GGN 具有很高价值^[7]。KAWAI 等^[15]通过模体实验证实能谱 CT 碘定量参数可以反映 GGN 的强化程度。CHEN 等^[7]应用快速 kVp 切换能谱 CT 观察 61 例 GGN, 结果显示 λ_{HU} 、 $\text{CT}_{40\text{keV}}$ 和 $\text{CT}_{70\text{keV}}$ 对于鉴别良恶性 GGN 有较高价值。能谱 CT 成像评估 GGN 恶性程度也有上佳表现。SON 等^[16]将双源双能 CT 与纹理分析相结合, 探讨能谱 CT 虚拟平扫图像(virtual non-contrast imaging, VNC)和碘基图对于鉴别浸润性腺癌(invasive adenocarcinoma, IA)和浸润前病变的作用, 发现由碘基图所得纹理分析参数中的病变质量和均匀性是预测 IA 的独立预测指标($OR = 5.51, P = 0.04$ 和 $OR = 0.67, P < 0.01$); 与单独应用 VNC 相比, 联合碘基物质图像后, 鉴别 IA 与浸润前病变的 AUC 由 0.888 增加到 0.959。YANG 等^[17]研究 53 个纯 GGN(pure GGN, pGGN), 发现 VNC 的 CT 值及校正后 NIC(mNIC)在 IA 与浸润前病变之间差异有统计学意义, mNIC 鉴别 IA 与浸润前病变的 AUC 为 0.924, 明显高于传统 CT(AUC=0.711)。然而 ZHANG 等^[18]认为 NIC 对于 GGN 恶性分级并无明显价值, 而病变大

小及在 140 keV 单能量图像中的 CT 值是鉴别 IA 的独立预测因子, 两参数联合后 AUC 从 0.697/0.635 提高到 0.713。出现上述不同结论的原因可能是 YANG 等^[17]采用的是 mNIC(即采用同侧正常肺组织 IC 对病灶 IC 值进行标化), 相比 NIC 更能特异性反映病变的强化程度。另外 LIU 等^[19]认为含水量(water content, WC)是鉴别 IA 与浸润前病变的另一重要能谱指标, WC 在 IA 组显著高于浸润前病变组, 可能原因是 IA 中肿瘤细胞生长过快, 导致肺泡壁塌陷, IA 中实性成分增加, 进而使含水量增加。

以上研究尽管在能谱 CT 不同定量参数的诊断价值上存在差异, 但均表明能谱 CT 在鉴别良恶性 GGN 及判定恶性病变侵袭性方面存在很大优势。

2.2 实性肺结节

多项研究^[6,9,20-21]表明能谱 CT 定量指标, 特别是 NIC 和 λ_{HU} 对于鉴别良恶性实性结节有较好诊断效能, 其中 NIC 的敏感度 77.0% ~ 93.8%, 特异度 81.3% ~ 95.0%, λ_{HU} 的敏感度 75.0% ~ 92.7%, 特异度 62.5% ~ 90.5%。XIAO 等^[9]回顾性分析经病理证实的 62 例实性肺结节, 发现恶性组动脉期 IC、NIC 及 3 组 λ_{HU} 均显著高于良性组; ZHANG 等^[6]更认为静脉期 NIC 的敏感度和特异度达到 93.8%、85.7%。恶性肺结节内部的肿瘤血管多为不成熟的、迂曲的毛细血管, 缺少基底膜, 可使碘对比剂积聚在组织间隙; 另一方面, 恶性病变内缺少引流静脉及引流淋巴组织^[22], 进一步使恶性结节内血流量增加, 导致 NIC 增高, 尤以静脉期为著。

此外, 肺结核、炎症和恶性结节的能谱 CT 定量参数存在差异, 但各项研究^[20,23-24]结果有所不同。LIN 等^[23]和林吉征等^[24]的研究显示 NIC、 λ_{HU} 在炎症组最高, 而在结核组最低($P < 0.05$); 王素雅等^[20]则认为 NIC、 λ_{HU} 在恶性组最高, 结核组最低。LIN 等^[23]和林吉征等^[24]纳入的炎症病变以急性炎症为主, 急性炎症内部所含有的炎症因子刺激微血管大量增生, 增生性血管形态较直, 利于血流快速进入病变, 故其 IC、NIC、 λ_{HU} 高于恶性结节; 而王素雅等^[20]纳入的炎症结节中包含一定比例的慢性炎症, 慢性炎症内部血管已遭到破坏, 血流量减少, 使得病变 IC、NIC、 λ_{HU} 降低。

3 能谱 CT 与肺癌病理分型

肺癌的病理类型对选择治疗方案和判断预后至关重要。能谱 CT 有助于鉴别不同类型肺癌。WANG 等^[25]的研究提示腺癌的 IC、 λ_{HU} 和单能量图像 CT 值高于鳞癌。陈盈等^[26-27]也认为腺癌 IC、 λ_{HU} 及 Eff-Z 高于鳞癌, 小细胞癌则居中。病理组织学上, 肺腺癌多呈

腺样分化,以伏壁生长为主,易形成丰富的筛孔状毛细血管;肺鳞癌以癌细胞堆积生长为主,易形成实质性为主的肿块;而小细胞肺癌一般为弥漫生长^[26]。肺腺癌的肿瘤血管密度较肺鳞癌及小细胞肺癌丰富,故 NIC 等值在腺癌组最高。目前针对各定量指标区分病理类型的价值认识不一,多认为 λ_{HU} 及 NIC 的价值较高。

近年有研究将能谱 CT 参数与血清肿瘤标志物联系起来,为预测肺癌病理分型提供更多信息。张文军等^[28]分析非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)能谱 CT NIC 和血清癌胚抗原 CEA、细胞角蛋白片段 CYFRA21-1 之间的关系,发现 CEA 和 CYFRA21-1 浓度与 NIC 呈正相关(r 均=0.576, P 均 <0.001);JIA 等^[29]进一步研究结果提示能谱定量参数(NIC、 λ_{HU} 、Eff-Z 及 WC)联合血清肿瘤标志物[血清 CEA、CYFRA21-1、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)和鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCAg)]鉴别鳞癌、腺癌的价值显著高于单独用能谱参数或血清肿瘤标志物,AUC 由 0.835/0.969 提高到 0.983,提示能谱 CT 联合血清标志物有望成为术前预测肺癌病理分型的有效手段。

4 能谱 CT 与肺癌精准治疗及预后

随着基因层面研究的不断深入,越来越多的肿瘤标记物在肺癌生长、转移以及预后中发挥重要作用。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是介导肿瘤血管生成的重要因素之一,其高水平表达预示新生血管形成和肿瘤生长,预测 VEGF 在 NSCLC 组织中的表达水平对靶向治疗 NSCLC 及预后评估具有重要价值。LI 等^[30]探讨 VEGF 在 NSCLC 中的表达水平与能谱 CT 定量参数间的关系,发现 IC、 λ_{HU} 和 40 keV 单能量图像 CT 值与 VEGF 表达水平存在相关性($r = 0.413$ 、 0.458 和 0.393 , P 均 <0.05)。国内相关研究^[31]也认为能谱 CT 定量参数对于评价 NSCLC 血管生成有一定价值,有助于治疗以及预后评估。WU 等^[32]和 LI 等^[30]观察肺癌患者表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变状态与能谱 CT 相关参数的关系,认为 NIC 能很好地预测 EGFR 突变,且联合 NIC 和吸烟史可更为有效地预测 EGFR 突变状态(AUC=0.650 vs. 0.702),进而指导肺癌靶向治疗。

Ki-67 抗原是细胞核内与细胞增殖有关的一种蛋白,反映肿瘤的增殖活性,是预测肿瘤预后的有力指标^[33]。一般来说,Ki-67 表达越高,患者预后越差。目

前虽已有学者研究 Ki-67 与能谱定量参数的关系,但尚未取得一致结论。张文军等^[28]发现 NIC 与 Ki-67 抗原表达之间存在正相关($r=0.576$);朱慧等^[34]认为 NIC 与 Ki-67 阳性百分率之间呈负相关;而王广丽等^[35]提出 Ki-67 阳性细胞百分率与 IC、WC、 λ_{HU} 及 40 keV 对应的 CT 值均无明显相关。造成上述差异的原因可能在于:①纳入病例不同,张文军等^[28]和王广丽等^[35]入组病变中包括腺癌和鳞癌,朱慧等^[34]的观察对象则仅包含腺癌;②肿瘤的分化程度不同;③扫描参数、对比剂类型、注射流率、染色剂及染色方法等条件不同。

5 小结

能谱 CT 定量成像在肺结节定性、恶性病变分期中具有较高应用价值,但尚需要大样本研究进一步加以证实。能谱 CT 成像与细胞生物学相结合具有广阔应用前景,将在肺癌精准诊断、治疗及预后判断等方面发挥更大作用。

[参考文献]

- [1] WINER-MURAM H T. The solitary pulmonary nodule [J]. Radiology, 2006,239(1):34-49.
- [2] 黄仁军,李勇刚.能谱 CT 的临床应用与研究进展[J].放射学实践,2015,30(1):81-83.
- [3] NEUHAUS V, GROBE HOKAMP N, ABDULLAYEV N, et al. Metal artifact reduction by dual-layer computed tomography using virtual monoenergetic images[J]. Eur J Radiol, 2017, 93: 143-148.
- [4] 任庆国,滑炎卿,李剑颖. CT 能谱成像的基本原理及临床应用[J]. 国际医学放射学杂志,2011,34(6):559-563.
- [5] HOU W S, WU H W, 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.
- [6] ZHANG Y, CHENG J, HUA X, et al. Can spectral CT imaging improve the differentiation between malignant and benign solitary pulmonary nodules? [J]. PLoS One, 2016,11(2):e0147537.
- [7] CHEN M L, LI X T, WEI Y Y, 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] DOERNER J, HAUGER M, HICKETHIER T, et al. Image quality evaluation of dual-layer spectral detector CT of the chest and comparison with conventional CT imaging[J]. Eur J Radiol, 2017,93:52-58.
- [9] 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, 15:54.
- [10] 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.
- [11] KARCAALTINCABA M, AKTAS A. Dual-energy CT revisited with multidetector CT: Review of principles and clinical applications[J]. Diagn Interv Radiol, 2011, 17(3):181-194.
- [12] 夏平, 陈刚, 郝敬明, 等. 能谱 CT 扫描技术在肺良恶性病变鉴别诊断中的初步研究[J]. 实用放射学杂志, 2015, 31(3):473-476.
- [13] 宁先英, 李浩, 杨明, 等. CT 能谱定量分析对肺腺癌与鳞癌的鉴别诊断价值[J]. 放射学实践, 2017, 32(3):237-241.
- [14] PARK C M, GOO J M, LEE H J, et al. Nodular ground-glass opacity at thin-section CT: Histologic correlation and evaluation of change at follow-up [J]. Radiographics, 2007, 27(2):391-408.
- [15] KAWAI T, SHIBAMOTO Y, HARA M, et al. Can dual-energy CT evaluate contrast enhancement of ground-glass attenuation? Phantom and preliminary clinical studies[J]. Acad Radiol, 2011, 18(6):682-689.
- [16] SON J Y, LEE H Y, KIM J H, et al. Quantitative CT analysis of pulmonary ground-glass opacity nodules for distinguishing invasive adenocarcinoma from non-invasive or minimally invasive adenocarcinoma: The added value of using iodine mapping[J]. Eur Radiol, 2016, 26(1):43-54.
- [17] YANG Y, LI K, SUN D, et al. Invasive pulmonary adenocarcinomas versus preinvasive lesions appearing as pure ground-glass nodules: Differentiation using enhanced dual-source dual-energy CT [J]. AJR Am J Roentgenol, 2019, 213(3):W114-W122.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 王素雅, 高剑波, 张芮, 等. CT 能谱成像对孤立性肺结节的诊断价值[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(13):1040-1043.
- [21] 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 Tomogr, 2019, 43(2):338-344.
- [22] RUOSLAHTI E. Specialization of tumour vasculature[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(2):83-90.
- [23] LIN J Z, ZHANG L, ZHANG C Y, et al. Application of gemstone spectral computed tomography imaging in the characterization of solitary pulmonary nodules: Preliminary result[J]. J Comput Assist Tomogr, 2016, 40(6):907-911.
- [24] 林吉征, 张亮, 邹邹, 等. CT 能谱成像诊断孤立性肺结节[J]. 中国医学影像技术, 2014, 30(2):224-228.
- [25] WANG G, ZHANG C, LI M, et al. Preliminary application of high-definition computed tomographic gemstone spectral imaging in lung cancer [J]. J Comput Assist Tomogr, 2014, 38(1):77-81.
- [26] 陈盈, 姚婷, 郑昊, 等. CT 能谱在原发性肺癌病理分型中的应用[J]. 医学影像学杂志, 2016, 26(7):1222-1225.
- [27] 李琦, 罗天友, 吕发金, 等. 能谱 CT 定量分析在确定非小细胞肺癌病理类型中的价值[J]. 中华放射学杂志, 2017, 51(4):257-261.
- [28] 张文军, 时璐. 非小细胞肺癌宝石能谱 CT 表现、病理与 Ki-67、p53 及血清肿瘤标志物的相关性研究[J]. 中国临床实用医学, 2016, 7(5):78-80.
- [29] JIA Y, XIAO X, SUN Q, et al. CT spectral parameters and serum tumour markers to differentiate histological types of cancer histology[J]. Clin Radiol, 2018, 73(12):1033-1040.
- [30] LI G J, GAO J, WANG G L, 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.
- [31] 王广丽, 崔丁也, 邓凯, 等. 非小细胞肺癌 VEGF 表达与 CT 能谱成像相关性的初步研究[J]. 临床放射学杂志, 2017, 36(8):1111-1114.
- [32] WU F, ZHOU H, LI F, et al. Spectral CT imaging of lung cancer: Quantitative analysis of spectral parameters and their correlation with tumor characteristics[J]. Acad Radiol, 2018, 25(11):1398-1404.
- [33] GRANT L, BANERJI S, MURPHY L, et al. Androgen receptor and Ki67 expression and survival outcomes in non-small cell lung cancer[J]. Horm Cancer, 2018, 9(4):288-294.
- [34] 朱慧, 王希明, 郁义星, 等. 肺腺癌的能谱 CT 参数与肿瘤浸润性及 Ki-67 表达的相关性研究[J]. 国际医学放射学杂志, 2018, 41(6):629-632.
- [35] 王广丽, 浩史, 张成琪, 等. 非小细胞肺癌 MVD 及 Ki-67 表达与 CT 能谱成像的相关性研究[J]. 医学影像学杂志, 2017, 27(3):461-464.