

综 述

能谱CT及影像组学在食管癌诊断中的应用进展

吴彩霞¹ 张 继^{2,*}

1.南通大学 (江苏 南通 226200)

2.泰州市人民医院影像科 (江苏 泰州 225300)

【摘要】能谱CT的虚拟平扫、单能量成像、能谱曲线、有效原子序数和碘图等,可提供多参数的信息以便定性定量分析。影像组学可深层次挖掘病灶的内部特征,已广泛应用于食管癌的分化分期、疗效评估及预后预测等。两者的应用可为提升食管癌诊断的准确性、为临床开展个体化治疗提供帮助。

【关键词】能谱CT; 影像组学; 食管癌;
病理分级; 临床分期

【中图分类号】R4

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.12.055

Application Progress of Spectral CT and Radiomics in the Diagnosis of Esophageal Cancer

WU Cai-xia¹, ZHANG Ji^{2,*}

1.Nantong University, Nantong 226200, Jiangsu Province, China

2.Department of Imaging, Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Virtual non-contrast, monoenergetic imaging, spectral curve, effective atomic number and iodine map of spectral CT can provide multi-parameter information for qualitative and quantitative analysis. Radiomics can deeply explore the internal characteristics of the lesions, and has been widely used in the differentiation and staging, efficacy evaluation and prognosis prediction of esophageal cancer. The application of both can improve the accuracy of esophageal cancer diagnosis and provide help for clinical individualized treatment.

Keywords: Spectral CT; Radiomics; Esophageal Cancer; Pathology Classification; Clinical Staging

食管癌发病率和死亡率很高,早期诊断及准确治疗至关重要。其检查方法包括X线钡剂造影、超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)、CT、正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)-CT及MRI,各检查优缺点如下。

对于早期食管癌,X线钡剂造影的检出率较高,但早期浸润浅范围小,易漏/误诊,对肿瘤分期需结合其他影像检查。EUS可观察粘膜及各层管壁,检测癌肿及周围组织结构,对术前TN分期的诊断准确率高^[1]。但有侵入性、肿瘤引起管腔狭窄导致内镜不能通过以及非常依赖操作者等局限性。CT可判断TNM分期及预后、评估肿瘤与周围组织的关系、显示淋巴结转移及远处转移,为最常见检查方法。PET-CT在诊断晚期食管癌尤其远处转移,以及疗效评估上有优势,但价格昂贵,应用未及其他广泛。MRI主要用于治疗前TNM分期,近年的心电门控技术、刀锋伪影技术(BLADE)和自由呼吸放射状内插体部检查(radial-VIBE)等可减弱运动伪影、提升图像信噪比^[2],但由于扫描序列及参数无统一标准、临床医生未了解其优势、价格高病人接受度不高等原因,临床应用并不广泛。本文就就谱CT及影像组学在食管癌诊断中的应用展开综述。

1 能谱CT概述及基本原理

能谱CT主要的采集技术有双源采集、快速千伏切换和基于探测器的能谱分离(双层探测器在光束穿过患者后分离能级,检测顶层的低能光子和底层的高能光子)^[3]。相较传统CT仅能定位病灶、显示病灶及周围组织结构,无法定性定量分析,能谱CT可对所得数据行多参数分析,提供有关组织特征、成分的更多信息。能谱CT包括低能80~100 kVp和高能140~150kVp两种能集,低于80 kVp产生光子太少,且大比例被身体吸收,不产生有用的临床信息,高于140kVp会导致剂量更高和软组织对比度降低,也限制了其应用^[4]。能谱CT近年应用广泛,主要应用包括虚拟平扫(virtual non-contrast, VNC)图像、单能量图像、能谱曲线、有效原子序数和碘图等。

1.1 VNC图像 CT常规平扫(true noncontrast, TNC)需多期扫描,在充分发挥CT检查的优势及保证图像质量的同时,降低辐射的剂量至关重要^[5]。利用碘分离技术可将碘对比剂从增强图像中分离,得到类似于TNC的VNC图像。0%的碘形成VNC,100%的碘形成下文所述碘图。有研究^[5]得出,双源能谱CT可提供与TNC影像质量相似的VNC影像,并降低辐射剂量。目前应用于食管癌较少,但其他领域多项研究^[6-8]证实了此观点。

1.2 单能量图像 能谱CT可得到40-140keV连续的单能量图像,低能量图像有利于小病灶的检出,高能量图像可消除金属及硬化伪影,及区分肿瘤非骨软化甲状软骨。针对具体部位及要求调节,可得到具最优噪声比及对比度的图像,70(或65)keV图像应用较多。

1.3 能谱曲线 不同能量下物质的衰减性能会发生变化,将单能量作为横坐标,CT值作为纵坐标,可得到能谱曲线,通过计算可得到能谱曲线斜率(λHU)。物质成分相似或相近,能谱曲线相似或相同,故可利用能谱曲线形态、斜率判断病灶及正常组织,肿瘤病理分级、判断转移性肿瘤的起源(转移性病灶与肿瘤性病灶能谱曲线相似)。

1.4 有效原子序数(effective atomic number, Eff-Z) 若某物质的吸收衰减系数等于某元素对X线的吸收系数,则该元素的原子序数即为该物质的Eff-Z,通过此方法得到的Eff-Z可用于物质分离及成分分析^[9]。Eff-Z可用于结石和肿瘤的诊断。

1.5 基物质对和碘图 所有物质的X线吸收系数都可转化为任意基物质对的吸收系数,将在高、低两种能量状态下扫描得到的X线衰减图像,表达为两种物质密度图的过程叫做物质分离,常选择差异较大两种物质作为基物质对,如碘和水(最常用)、钙和水、碘和钙。碘图可通过直接测量感兴趣区(regions of interests, ROI)的碘浓度(iodine concentration, IC),间接反应病灶的血供特点,考虑到个体差异及注入对比剂差异,

【第一作者】吴彩霞,女,研究生,主要研究方向:消化系统肿瘤。E-mail: 15706296797@163.com

【通讯作者】张 继,男,副主任医师,主要研究方向:生殖泌尿影像学。E-mail: zj00151@126.com

常选择同层主动脉的IC值为参考得到标准化碘浓度(normalized iodine concentration, NIC)。

2 能谱CT在食管癌中的应用

2.1 评估病理分级 在肿瘤发生、发展、浸润、转移等各阶段,肿瘤血管生成非常重要,病理学上表现为微血管密度增多^[10-11]。食管癌分化越低恶性程度越高,血供越丰富,微血管密度越大,IC与NIC值越高。刘月华等^[12]发现,动静脉期不同病理分级的食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)之间的病灶强化值(HU)、λHU、NIC和标准化有效原子序数的差异都有统计学意义,单个参数中动脉期NIC鉴别低分化与中高分化ESCC的诊断效能最高,受试者工作特性曲线下面积(area under curve, AUC)=0.860,而联合参数中动脉期(HU+NIC+λHU)的诊断效能最高, AUC=0.913。侯等^[13]发现,低分化组ESCC各单能量下CT值>中分化组>高分化组,低分化组IC、NIC高于中高分化组,差异有统计学意义($P<0.01$),中分化组和高分化组IC、NIC及水浓度(water concentration, WC)的差异无统计学意义($P>0.05$)。早期食管高级别上皮内瘤变可采取内镜下粘膜剥离/切除,预后较好^[14]。故王奕等^[15]在动脉期测量食管鳞状上皮内瘤变及各分化ESCC的能谱参数,发现随病理分级的增加,动脉期病灶的IC、λHU及Eff-Z逐步增高,差异都有统计学意义($P<0.05$),而不同病理分级患者间病灶的WC差异无统计学意义($P>0.05$)。均证实了上述结论。

2.2 评估淋巴结转移 CT上将气管食管旁沟淋巴结短径>5mm、其余各区域的淋巴结短径>10mm定义为转移淋巴结,但诊断灵敏度不高。非转移淋巴结包括正常及炎性增生/肿大的淋巴结,传统CT难检测出上述变化,而能谱CT的单能量图可反映出淋巴结的病理变化引起的X线衰减系数的变化。Forghani等^[16]指出,70 keV单能量图可提高组织间对比,信噪比较高,可最清晰显示转移淋巴结。丁聪等^[17]测量食管癌原发灶组及转移组、非转移组淋巴结动脉期70 keV下的CT值($CT_{70\text{ keV}}$)、IC、WC、40~140 keV能谱曲线斜率(K),发现非转移组与食管癌组、转移组比较 P 均<0.05,食管癌组和转移组两者差异无统计学意义,3组的WC比较差异无统计学意义。有研究^[18]指出,食管癌转移淋巴结短径、动脉期 $CT_{70\text{ keV}}$ 及动静脉期的NIC均高于非转移淋巴结,各参数中动脉期NIC诊断淋巴结转移AUC值最高,为0.82,动脉期 $CT_{70\text{ keV}}$ +动脉期NIC+λHU联合诊断转移淋巴结的敏感度和特异度为86.1%和87.5%。

3 影像组学

3.1 概述 食管癌的准确分期对于评估手术可操作性、确定合适的治疗方案以及最大限度地减少不适当的治疗非常重要。传统成像方法缺乏对病灶异质性的深层描述,而病灶形态和功能上的变化由患者的基因、细胞、生理及生活环境等多因素共同决定^[19],影像组学可深度挖掘数据信息,寻找疾病的内涵特征,将病灶的影像数据量化,找出与研究方向相关的影像特征,从而指导疾病的临床分期、疗效评估及预后预测等,弥补了传统成像方法的不足。

Lambin^[20]在肿瘤异质性基础上,做出宏观成像性能是肿瘤微环境变化的假设,并由此产生了影像组学概念。从放射影像的ROI中提取大量影像特征,来描述肿瘤异质性是影像组学的核心步骤^[21]。影像组学特征包括形态特征、语义特征和纹理特征,前两者不涉及肿瘤异质性,纹理分析可提供图像不同灰度级别的相对位置信息,量化肿瘤的异质性。纹理特征包括熵、能量、锐利度、偏度、标准差等一阶特征,灰度共生矩阵和灰度游程步长矩阵等二阶特征,以及邻域灰度差值矩阵和灰度区域大小矩阵等高阶特征。

3.2 基本步骤 (1)图像的采集与重建:通过CT、PET-CT和MRI等,获取标准化的高质量图像。应尽量标准化扫描机器、层厚、像素和管电压,并尽量增加样本量。(2)ROI勾画:常用方法有图像切割法、活动轮廓法、区域生长法等。勾画肿瘤实质有单一最大层面及全体积勾画两种,前者应用较多。(3)特征的提取及选择:提取特征后,对特征降维,根据特征的稳定性、重复性、与分期及预后的关系等选择图像特征。(4)模型的建立:根据所选影

像组学特征,或联合其他临床及病理信息建立预测模型,logistic回归模型应用较多,其他还包括随机森林(random forest, RF)、支持向量机(support vector machine, SVM)、人工神经网络(artificial neural network, ANN)、聚类分析等。(5)数据库建立与共享:已有文献将纹理分析与基因突变^[22]、MRI成像表型与分子表型和存活率等^[23]联系在一起。多学科合作建立影像组学数据库是影像组学的方向。

4 影像组学在食管癌诊断中的应用

4.1 病理分级 肿瘤的分化程度是诊断和治疗的参考,可对患者的疗效及预后产生直接影响。高分化即恶性程度低,与正常细胞相似,转移可能性小,对放化疗不敏感,预后较好,低分化则与之相反^[24]。常规用能谱CT及¹⁸F-FDG PET-CT等预测食管癌分化程度,但费用高昂临床应用局限。影像组学有非侵袭性、可反复使用、可反映即肿瘤异质性、样本量大及可避免医师自身因素的影响等优势。有研究^[25]从术前CT增强图像中提取特征并建立影像组学标签(Radscore),发现Radscore为食管癌病理分化程度的独立预测因素,结合Radscore及临床资料建立的影像组学模型,在训练组中的AUC值为0.791,在验证集中的AUC值为0.757。陈华等^[26]的研究结果与其类似。静脉期反映更多功能障碍的肿瘤新生血管,这些血管的密度和通透性较高,可使对比剂更多地滞留于肿瘤细胞的间质间隙,使病灶强化更丰富,可全面显现出肿瘤的异质性和生物学特性^[27]。王等^[28]将ESCC分为分化良好组和分化不良组,对增强CT静脉期图像提取放射学特征,分别构建SVM、RF和Logistic回归模型,发现三种模型的AUC>0.7, SVM模型AUC值最高,为0.88,与Wang^[24]的结果类似。

4.2 临床分期 近年来多模态影像组学已被证实可用于食管癌的临床分期,目前多集中在区分I-II及III-IV期食管癌。Wu等^[29]研究发现, Radscore与ESCC分期显著相关($P<0.001$),在训练集及验证集中显示出比肿瘤体积更好的预测能力。Yang等^[30]从术前增强CT图像中提取放射组学特征,结果显示基于群集的放射组学特征与T分期($P=0.0254$)显著相关,建立的放射组学模型对T分期有良好的预测性能, AUC值为0.857。Dong等^[31]研究发现,最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUVmax)和熵与T分期、N分期呈正相关,能量与T分期、N分期呈负相关, ROC曲线显示当熵的最佳截断值为4.699时,其预测II期以上肿瘤的效果最佳, AUC为0.789。有研究^[32]基于全肿瘤影像组学构建诺模图用于术前评估食管癌T分期, Radscore在训练集中鉴别T1~2期和T3期AUC为0.71,在验证集中AUC为0.70,联合Radscore以及临床参数性别构建的联合模型评估效能高于Radscore评分以及临床评分,表明联合模型对T分期具有较好的诊断效能。

影像组学还可用于预测食管癌的淋巴结转移。余鑫^[33]从食管癌患者术前CT平扫图像中建立了淋巴结转移预测模型,该模型预测训练组淋巴结转移的AUC=0.84,验证组AUC=0.82,提示该模型预测食管癌淋巴结转移具有较高价值。Tan等^[34]从动脉期CT图像中提取放射组学特征,结合Radscore和CT报告的淋巴结状态(即大小标准)构建放射组学诺模图,结果显示放射组学诺模图在训练集中区分淋巴结转移的AUC为0.758,测试集中AUC为0.773,且其识别率超过了大小标准。MRI软组织分辨率高于CT,故临床分期较CT更具优势^[2]。Qu等^[35]从食管癌患者MRI的T2-快速自旋回波-刀锋(BLADE)序列和对比增强Star容积内插屏气检查(VIBE)序列中筛选与淋巴结转移显著相关的影像组学特征, Radscore在训练集中的AUC为0.821,在验证集中的AUC为0.762,表明术前评估中, MRI影像学特征可潜在地预测淋巴结转移。

5 小结

能谱CT及影像组学作为应用较多的两个领域,可将食管癌诊断转变为物质、纹理分析的多参数定量和多个方面联合分析的定量诊断,可分别拓宽食管癌诊断的广度(能谱CT多参数提供更多定性定量信息)与精度(影像组学从图像中挖掘高通量特征),极大地补充

食管癌诊断的信息。笔者认为将能谱参数和形态学特征联合诊断是必然的,可为临床开展更精确个体化治疗方案提供重要保证。

参考文献

- [1] 蔺军平,李政,尹泚,等.超声内镜在食管癌临床TN分期诊断中的应用价值[J].中华实用诊断与治疗杂志,2019,33(10):1008-1010.
- [2] Qu J, Zhang H, Wang Z, et al. Comparison between free-breathing radial VIBE on 3-T MRI and endoscopic ultrasound for preoperative T staging of resectable oesophageal cancer, with histopathological correlation[J]. Eur Radiol, 2018, 28(2): 780-787.
- [3] Adam S Z, Rabinowich A, Kessner R, et al. Spectral CT of the abdomen: where are we now[J]. Insights Imaging, 2021, 12(1): 138.
- [4] Forghani R, De Man B, Gupta R. Dual-energy computed tomography: physical principles, approaches to scanning, usage, and implementation: part 1[J]. Neuroimaging Clin N Am, 2017, 27(3): 371-384.
- [5] 郭星星, 冯峰, 丁勇生, 等. 双源能谱CT虚拟平扫替代常规平扫评估食管癌的可行性研究[J]. 国际医学放射学杂志, 2020, 43(2): 150-155.
- [6] Navin P J, Kim B, Wells M L, et al. Reducing radiation dose for multi-phase contrast-enhanced dual energy renal CT: pilot study evaluating prior iterative reconstruction[J]. Abdom Radiol (NY), 2019, 44(10): 3350-3358.
- [7] 林禹, 张潇潇, 张有彬, 等. 双层探测器光谱CT虚拟平扫应用于肝脏三期增强扫描[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(S1): 29-33.
- [8] Zopf S D, Rinneburger M, Pinto Dos Santos D, et al. Evaluating anemia using contrast-enhanced spectral detector CT of the chest in a large cohort of 522 patients[J]. Eur Radiol, 2021, 31(6): 4350-4357.
- [9] Cannella R, Shahait M, Furlan A, et al. Efficacy of single-source rapid kV-switching dual-energy CT for characterization of non-uric acid renal stones: a prospective ex vivo study using anthropomorphic phantom[J]. Abdom Radiol (NY), 2020, 45(4): 1092-1099.
- [10] Bačić I, Karlo R, Zadro A, et al. Tumor angiogenesis as an important prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer (Stage IIIA) [J]. Oncol Lett, 2018, 15(2): 2335-2339.
- [11] Rzechonek A, Grzegorzolka J, Blasiak P, et al. Correlation of expression of tenascin C and blood vessel density in non-small cell lung cancers[J]. Anticancer Res, 2018, 38(4): 1987-1991.
- [12] 刘月华, 朱绍成, 史大鹏, 等. CT能谱成像术前评估食管鳞状细胞癌病理分级的临床价值[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(43): 3406-3411.
- [13] 侯浩宇, 杨毅. 宝石能谱CT成像技术在食管癌患者术前评估中的应用分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2022, 29(5): 577-580.
- [14] Kashyap M K, Abdel-Rahman O. Expression, regulation and targeting of receptor tyrosine kinases in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 54.
- [15] 王奕, 田为中, 夏建国, 等. CT能谱成像在食管高级别上皮内瘤变及鳞癌病理分级诊断中的应用价值[J]. 临床放射学杂志, 2020, 39(7): 1311-1315.
- [16] Forghani R, Kelly H, Yu E, et al. Low-energy virtual monochromatic dual-energy computed tomography images for the evaluation of head and neck squamous cell carcinoma: a study of tumor visibility compared with single-energy computed tomography and user acceptance[J]. J Comput Assist Tomogr, 2017, 41(4): 565-571.
- [17] 丁聪, 余莹莹, 文智. 能谱CT在食管癌转移性淋巴结诊断中的应用价值[J]. 山东医药, 2018, 58(22): 41-43.
- [18] 卫军, 马宜传. 能谱CT成像定性评估不同分化食管癌转移淋巴结的应用价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(1): 25-28, 32.
- [19] 郭翌, 周世崇, 余锦华, 等. 影像组学的前沿研究与未来挑战[J]. 肿瘤影像学, 2017, 26(2): 81-90.
- [20] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(4): 441-446.
- [21] 欧静, 陈天武, 唐隼, 等. 食管癌影像组学研究现状. 国际医学放射学杂志, 2019, 42(4): 438-442.
- [22] Brancato V, Garbino N, Mannelli L, et al. Impact of radiogenomics in esophageal cancer on clinical outcomes: A pilot study[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(36): 6110-6127.
- [23] Horvat N, Veeraraghavan H, Pelossof R A, et al. Radiogenomics of rectal adenocarcinoma in the era of precision medicine: a pilot study of associations between qualitative and quantitative MRI imaging features and genetic mutations[J]. Eur J Radiol, 2019, 113: 174-181.
- [24] Wang Y, Yang Y, Sun J, et al. Development and validation of the predictive model for esophageal squamous cell carcinoma differentiation degree[J]. Front Genet, 2020, 11: 595638.
- [25] 程舒舒, 吴磊, 陈舒婷, 等. 基于CT影像组学对食管鳞状细胞癌病理分化程度的预测[J]. 中南大学学报(医学版), 2019, 44(3): 251-256.
- [26] 陈华, 丁聪, 张继, 等. CT影像组学对食管鳞癌病理分化程度的预测价值[J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4(19): 7-9.
- [27] Chen X H, Ren K, Liang P, et al. Spectral computed tomography in advanced gastric cancer: can iodine concentration non-invasively assess angiogenesis[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(9): 1666-1675.
- [28] 王瑞瑞, 李陆, 丁晓云, 等. 基于增强CT不同影像组学模型术前预测食管鳞状细胞癌分化的应用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(9): 64-67.
- [29] Wu L, Wang C, Tan X, et al. Radiomics approach for preoperative identification of stages I-II and III-IV of esophageal cancer[J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(4): 396-405.
- [30] Yang M, Hu P, Li M, et al. Computed tomography-based radiomics in predicting T stage and length of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Front Oncol, 2021, 11: 722961.
- [31] Dong X, Xing L, Wu P, et al. Three-dimensional positron emission tomography image texture analysis of esophageal squamous cell carcinoma: relationship between tumor 18F-fluorodeoxyglucose uptake heterogeneity, maximum standardized uptake value, and tumor stage[J]. Nucl Med Commun, 2013, 34(1): 40-46.
- [32] 陈思浩, 廖如云, 邓小丽, 等. 基于全肿瘤影像组学构建诺模图术前评估食管癌T分期. 临床放射学杂志, 2021, 40(3): 431-435.
- [33] 余漆, 黄玲玲, 袁振亚, 等. 基于CT平扫影像组学模型预测食管癌淋巴结转移. 中国医学影像技术, 2021, 37(9): 1333-1337.
- [34] Tan X, Ma Z, Yan L, et al. Radiomics nomogram outperforms size criteria in discriminating lymph node metastasis in resectable esophageal squamous cell carcinoma[J]. Eur Radiol, 2019, 29(1): 392-400.
- [35] Qu J, Shen C, Qin J, et al. The MR radiomic signature can predict preoperative lymph node metastasis in patients with esophageal cancer[J]. Eur Radiol, 2019, 29(2): 906-914.

(收稿日期: 2022-10-21)
(校对编辑: 姚丽娜)