

综述

双能CT定量参数在肺癌病理特征中的诊断价值*

徐艳秋¹ 杨晓光^{2,*} 史洁¹

1.郑州市第九人民医院(河南 郑州 450053)

2.呼和浩特市第一医院医学影像科

(内蒙古 呼和浩特 010030)

【摘要】在我国，肺癌发病率及死亡率均较高，肺癌不同病理学分型发生发展的特征各不相同，因此准确诊断肺癌不同病理亚型，可以精确治疗手段，对患者生存时间及生存质量具有较高价值。近年来，双能量CT作为一种功能成像方式，已较多应用于临床，其定量参数对肺癌病理类型诊断、基因特征分析等具有重要意义。本文将探讨关于双能量CT相关定量参数对肺癌不同病理类型的诊断效能。

【关键词】双能量CT；肺癌；病理特征；

基因突变；免疫组化

【中图分类号】R734.2

【文献标识码】A

【基金项目】内蒙古自治区科技计划项目

(2023YFSH0015)；

呼和浩特市第一医院博士院级科研

基金项目(2023SY(BS)017)；

呼和浩特市卫生健康青年人才科研

项目(呼卫健青年-2023005)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.09.054

Diagnostic Value of Dual-energy CT Quantitative Parameters in Pathological Features of Lung Cancer*

XU Yan-qiu¹, YANG Xiao-guang^{2,*}, SHI Jie¹.

1.Ninth People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450053, Henan Province, China

2.Medical Imaging Department, Hohhot First Hospital, Hohhot 010030, Inner Mongolia, China

ABSTRACT

In China, the incidence rate and mortality rate of lung cancer are high, and the characteristics of the development of different pathological subtypes of lung cancer are different. Therefore, accurate diagnosis of different pathological subtypes of lung cancer can provide precise treatment means, which is of high value to patients' survival time and quality of life. In recent years, dual-energy CT has been more often used in clinical practice as a functional imaging modality, and its quantitative parameters are important for the diagnosis of lung cancer pathological types and genetic characterization. This article will discuss about the diagnostic efficacy of dual-energy CT-related quantitative parameters for different pathological types of lung cancer.

Keywords: Dual Energy CT; Lung Cancer; Pathological Features; Gene Mutation; Immunohistochemistry

肺癌是最常见的恶性肿瘤，具有高发病率，死亡率居于世界首位^[1]。有研究表明^[2]，肺癌不同的病理亚型临床特点及预后有很大差异。不同的免疫组化标记物对肿瘤的增值起着抑制或促进的作用，对预后有着一定的评估价值^[3]。因此准确诊断肺癌的病理亚型，探讨不同的免疫组化标记物表达水平与肿瘤预后相关性，对于临床及时采取针对性治疗，改善患者生存质量，延长生存期尤为重要。双能CT(dual-energy computed tomography, DECT)是近年来发展较快的一新型影像技术，对于肺部疾病的定性定量分析具有重要意义^[4]。本文将探讨关于双能CT相关定量参数对肺癌不同病理类型的应用价值。

1 DECT相关定量参数简介

1.1 DECT主要特点 双能CT通常指的是由两种不同X线能谱快速扫描成像，通过后处理重建技术得到定量参数，为肺癌的定性诊断、病理分型、基因特征分析等提供更多重要信息^[5]，可以识别常规CT图像无法评估的物质特性。DECT成像方法利用不同能量下物质衰减的差异来定性分析，如分析痛风患者的尿酸盐结晶、肾结石等^[6]；基于原始数据的分析，得到物质分析图像，即碘图像及虚拟单能图像(virtual monoenergetic image, VMI)，其中较为常用的碘图像可定量评估病变血供情况，定性诊断病灶，有助于鉴别肺部肿瘤良恶性、识别肺栓塞相关性的灌注缺损及表征肺结节的血管分布^[7]，此外，碘图像不仅对胃、结直肠原发肿瘤及转移性淋巴结的早期诊断具有重要意义，还可准确定位胃肠道出血来源^[8]，而VMI通过虚拟平扫图像(virtual non-contrast enhanced image, VNC)提高钙化与增强组织的区分，另其可减少患者检查时间，进而较少辐射暴露^[9]。由于这些技术应用的发展，DECT在临床中的使用迅速增加，其在肺部恶性肿瘤中的诊断及治疗具有重要作用。

1.2 相关定量参数 DECT对采集到的数据进行后处理，利用能谱曲线、物质分离、单能量成像等技术对病灶进行多参数评估。DECT定量参数能反映病变组织的特征和功能状态，常用参数包括单能量CT值、碘浓度(iodine content, IC)、有效原子序数(effective-atomic number, Eff-Z)、标准化碘浓度(normalized iodine content, NIC)、能谱曲线斜率(slope of spectral attenuation curves, λ_{HU})等^[10]。

1.2.1 碘浓度及标准化碘浓度 DECT常用的基物质对分为碘密度图和水密度图，临床主要通过物质分离技术得到的碘图，定量评估组织中IC，IC能够精确反映病灶组织微血管密度和血液供应，可以作为肿瘤血管形成的生物标志物，有助于正确测量肺癌病灶增量程度，而且碘含量的变化还可以反映肺癌对于放化疗的反应，对评估肺癌治疗效果及预后具有一定应用价值^[11]。为减少因个体循环不同而产生的IC差异，需对参考值进行归一化处理，NIC即相同水平面病灶IC与胸主动脉IC的比值，对病变进行定性定量诊断，动静脉期的NIC值与肺癌的病理类型、浸润程度及淋巴结转移有关^[12]。

1.2.2 单能量CT值 VMI通过选择合适的单能量值，在碘增强的基础上，高能量keV值(90~150keV)图像可有效减少金属伪影及光束硬化伪影，使图像达到最佳信噪比，提高图像质量，而低能量keV值(40~80keV)图像可提高器官组织之间分辨率，优化病灶及其周围组织结构显示，提高微小病灶检出率^[13]。有研究^[14]称较常选择65~70keV范围内的VMI作为标准图像，因在此能量范围内的CT衰减数相当于单能量120keV扫描所采集的CT衰减数，其图像噪声最低。

1.2.3 能谱曲线斜率 通过绘制组织VMI中每个单能量图像感兴趣区(region of interest, ROI)，得到平均CT值，在二维坐标系内画出曲线，即获得能谱衰减曲线^[13]。能谱衰减曲

【第一作者】徐艳秋，女，住院医师，主要研究方向：心胸疾病影像诊断研究。Email: 1052932580@qq.com

【通讯作者】杨晓光，男，主任医师，主要研究方向：心胸疾病影像诊断研究。E-mail: 13347113579@163.com

线反映X线入射器官组织后所发生的衰减状况,随着X线能量的变化,不同组织产生不同的 λ HU,成分相似的组织 λ HU数值相似,一定程度上能体现病变及组织的特性,有助于肺癌病理亚型的鉴别及肺癌分化程度的诊断^[15]。

1.2.4 有效原子序数 Eff-Z是一个定量指数,表示各种材料的化合物或混合物的复合原子,较常用于肾结石成分的分析,而在肺癌领域中尚未得到很好的研究,临床意义尚不清楚^[9]。有部分研究^[11]表明Eff-Z在胸部良恶性病灶及肺癌病理亚型具有差异,且标准化Eff-Z值统计学意义较优。

2 DECT相关定量参数在肺癌病理学特征中的诊断价值

2.1 肺癌病理分型的鉴别 DECT定量参数在肺癌的不同病理亚型之间具有明显差异,对于其诊断具有重要意义。王永丽等^[16]报道DECT定量参数对于小细胞肺癌(small-cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)的鉴别具有较高参考价值,通过研究发现联合NIC、 λ HU和动、静脉期单能量40 keV CT值诊断的曲线下面积(AUC)数值 >0.80 ,且临床上多采用多参数联合诊断。徐晓莉等^[2]通过研究发现SCLC的IC及NIC明显低于NSCLC,可能是因为NSCLC易生成筛孔状态的毛细血管进而导致IC摄取较高,而且因其病灶内部代谢非常活跃,所以 λ HU较高。通过国内外文献调研,目前关于肺癌的DECT研究多集中在SCLC及NSCLC的鉴别,而其他病理亚型的鉴别研究鲜有报道。Zhang等^[17]通过研究发现DECT某些定量参数对于肺腺癌及鳞癌的鉴别诊断具有很高的价值,肺腺癌的动、静脉期IC、 λ HU和NIC均高于鳞癌,其中IC敏感性较高,AUC值为0.871,静脉期三个参数联合诊断效能较高,AUC值为0.891,而动脉期的鉴别效能较为有限。可见,采用DECT的定量参数区分肺癌病理亚型具有一定的可行性,可进一步提高肺癌鉴别诊断的准确性。

2.2 肺癌基因突变的应用 肺癌进展及预后与基因密切相关。DECT定量参数可作为肺癌基因异常表达的预测指标,对于评估患者的预后极具价值。表皮生长因子受体基因(epidermal growth factor receptor, EGFR)是NSCLC最常见的突变基因类型^[18]。Lin等^[19]和Li等^[20]研究发现肺癌中EGFR基因具有突变型和野生型两种突变结果,DECT定量参数对于二者的差异具有明显的统计学意义,突变组中动脉期和静脉期的NIC及 λ HU明显高于EGFR野生型组,此外,腺癌中EGFR突变比例高会有更差的预后,且静脉期的NIC预测NSCLC中EGFR突变的特异性达80.6%,联合性别及吸烟史,预测EGFR突变的AUC最高可达0.807。Wu等^[21]通过研究发现,鳞癌EGFR阳性组中的钙含量、NIC及 λ HU值均高于EGFR阴性组,EGFR表达强的肿瘤代谢旺盛,预后较差。由此可见DECT定量参数能够预测NSCLC患者的EGFR突变状态,且与其相关性较强。Kirsten鼠肉瘤病毒癌基因(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)在NSCLC中较为少见,占比约20%~25%^[22]。Li等^[23]发现肿瘤恶性程度高的肺癌患者,EGFR及KRAS表达水平较高,预后较差,而EGFR突变和KRAS基因突变与DECT定量参数之间存在明显关联,且EGFR突变在腺癌中的发生率高于KRAS突变。Li等^[24]通过研究指出KRAS突变与EGFR突变的肺癌DECT定量参数具有显著差异($P=0.035$),且吸烟和70KeV CT值是含有KRAS突变的肺腺癌的两个独立预后因素。DECT定量参数与无性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)重排的研究较少。Li等^[23]发现Eff-Z与腺癌的KRAS存在明显关联($OR=0.047$, $P=0.005$),与ALK重排无显著相关性($P>0.05$),可能与携带ALK重排的病例数量相对较少有关。上述研究显示DECT的某些定量参数联合相关临床特征能显著提高对肺癌基因突变的预测效能,辅助临床对肺癌治疗方案的制定,提高患者预后,而目前只有少量的研究集中于DECT对于抗肿瘤治疗效果方面意义的评估。

2.3 其他肺癌生物标志物的应用 对于肺癌的预后,除了与肺癌的基因异常表达有关,还与其他一些肺癌生物标志物有关。血管内皮因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是血管生成的重要媒介,在所有实性肿瘤的发生发展过程中都能起到重要作用,尤其是肺癌^[25]。Li等^[26]通过研究指出动、静脉期的IC和

NIC主要受病灶内微血管密度影响,肿瘤病灶形成大量新的微血管,其中静脉期IC的正相关关系最强($P<0.001$)。Li等^[27]研究发现NSCLC的IC、 λ HU及40keV CT值与VEGF的不同表达水平之间存在显著差异($P=0.005$, 0.000 , 0.001),且均呈明显正相关关系,表明DECT的某些定量参数在肿瘤病灶中血管内的浓度影响动脉期的增强程度,进而反映出供应血管的数量和血流量,对于指导靶向药物进行肺癌的抗血管生成治疗具有重要意义。

2.4 免疫组化的应用 免疫组织化学反应通过特定的抗原抗体反应,定位某些抗原,用以肿瘤的鉴别^[28]。免疫组化染色技术在肿瘤组织学分型、临床精确诊疗中发挥重要作用。Ki-67抗原是细胞增殖的标志物,主要通过影响肿瘤细胞的周期,从而影响肿瘤细胞的增值^[29]。Ki-67数值较多应用于对肺癌患者预后评估,Ki-67表达水平越高,预后越差。Carter等^[30]研究指出Ki-67阳性细胞的百分率与肺癌病理分型呈正相关关系,类癌和细支气管肺泡癌Ki-67指数较低,呈现出较低的增值活性,而SCLC的Ki-67指数较高,约80%-100%,病理分型较重,恶性程度较高,预后较差。DECT定量参数对反应肺癌的Ki-67表达水平有较高的价值。Lin等^[19]发现Ki-67低表达组的DECT某些定量参数数值明显高于Ki-67高表达组,二者之间呈明显负相关关系,尤其静脉期 λ HU对于Ki-67高表达的NSCLC诊断灵敏性高达92%。窦沛沛等^[31]通过研究发现静脉期40 keV CT值是预测Ki-67表达水平的最佳单能量值,其中Ki-67低水平表达病灶动、静脉期的单能量CT值及 λ HU均显著高于高水平表达的病灶。以上研究表明DECT定量参数与Ki-67表达存在一定相关性,对于临床预测肺癌预后可行性较高。

3 问题与展望

DECT通过一些后处理技术得到定量参数较多应用于全身肿瘤的准确诊断,其单定量参数分析及多参数联合诊断对于肺癌病理亚型鉴别具有较高的效能,有助于临床指导肺癌的精准治疗及预后评估,提高患者生存质量,延长患者生存时间。但由于一些主观及客观因素的存在,在肺癌病理分型方面的研究结果具有一定的差异,而且国内外对于DECT定量参数在鳞癌及腺癌方面的研究较少。随着医学事业的不断进步,DECT会有更好的应用前景。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 2019, 69 (1): 7-34.
- [2] 徐晓莉, 宋伟, 隋昕, 等. 双能量CT在肺癌中的应用及发展前景 [J]. 中国医学科学院学报, 2019, 41 (2): 273-277.
- [3] 王莉莉, 林江, 吕鹏, 等. IVIM及DCE-MRI与非小细胞肺癌免疫组化指标MVD、EGFR和Ki67相关性的研究 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2017, 第15卷 (5): 60-63, 153.
- [4] Odisio EG, Truong MT, Duran C, et al. Role of dual-energy computed tomography in thoracic oncology [J]. Radiologic Clinics of North America, 2018, 56 (4): 535-548.
- [5] Jacobsen MC, Thrower SL, Ger RB, et al. Multi-energy computed tomography and material quantification: current barriers and opportunities for advancement [J]. Medical Physics, 2020, 47 (8): 3752-3771.
- [6] Ringl H, Apfalter P. Comparison of four dual-energy CT scanner technologies for determining renal stone composition using a phantom approach [J]. Radiology, 2022, 304 (3): 590-592.
- [7] Vlahos I, Jacobsen MC, Godoy MC, et al. Dual-energy CT in pulmonary vascular disease [J]. The British Journal of Radiology, 2022, 95 (1129): 20210699.
- [8] Okamura-Kawasaki M, Uesugi Y, Yabusaki S. Dual-energy CT for gastrointestinal bleeding [J]. BJR Open, 2023, 5 (1): 20220054.
- [9] 郑丽娟, 余元蒙, 卢光明, 等. 体部CT和磁共振学会双能量CT白皮书 (上) [J]. 国际医学放射学杂志, 2017, 40 (2): 185-188, 194.
- [10] 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]. Clinical Radiology, 2019, 74 (6): 456-466.
- [11] Tatsugami F, Higaki T, Nakamura Y, et al. Dual-energy CT: minimal essentials for radiologists [J]. Japanese Journal of Radiology, 2022, 40 (6): 547-559.
- [12] Cigarrán SH, Calvo BJ, Fernández SG. Spectral CT in Emergency [J]. Radiologia (Engl Ed), 2023, 65 (Suppl 1): S109-S119.
- [13] Kim C, Kim W, Park SJ, et al. Application of dual-energy spectral computed tomography to thoracic oncology imaging [J]. Korean Journal of Radiology, 2020, 21 (7): 838-850.

- [47] ZHU A, SHIH R, HUANG R Y, et al. Revealing tumor microstructure with oscillating diffusion encoding MRI in pre-surgical and post-treatment glioma patients [J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2023, 90 (5): 1789–1801.
- [48] TAN E T, SHIH R Y, MITRA J, et al. Oscillating diffusion-encoding with a high gradient-amplitude and high slew-rate head-only gradient for human brain imaging [J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2020, 84 (2): 950–965.
- [49] XU J. Probing neural tissues at small scales: Recent progress of oscillating gradient spin echo (OGSE) neuroimaging in humans [J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 2021, 349: 109024.
- [50] MAZZOLI V, MOULIN K, KOGAN F, et al. Diffusion tensor imaging of skeletal muscle contraction using oscillating gradient spin echo [J]. *Frontiers in Neurology*, 2021, 12: 608549.
- [51] BORSOS K B, TSE D H Y, DUBOVAN P I, et al. Tuned bipolar oscillating gradients for mapping frequency dispersion of diffusion kurtosis in the human brain [J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2023, 89 (2): 756–766.
- [52] WU D, LIU D, HSU Y C, et al. Diffusion-prepared 3D gradient spin-echo sequence for improved oscillating gradient diffusion MRI [J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2021, 85 (1): 78–88.
- [53] TÉTREAULT P, HARKINS K D, BARON C A, et al. Diffusion time dependency along the human corpus callosum and exploration of age and sex differences as assessed by oscillating gradient spin-echo diffusion tensor imaging [J]. *NeuroImage*, 2020, 210: 116533.
- [54] LI H, ZU T, HSU Y C, et al. Inversion-recovery-prepared oscillating gradient sequence improves diffusion-time dependency measurements in the human brain [J]. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JM RI*, 2023, 57 (2): 446–453.

(上接第169页)

- [14] Hamid S, Nasir MU, So A, et al. Clinical applications of dual-energy CT[J]. Korean J Radiol, 2021, 22 (6): 970-982.
- [15] 李敏, 王化. 双能量CT在肺癌诊断中的应用进展[J]. 中国医学影像学杂志, 2022, 30(3): 301-305.
- [16] 王永丽, 杨帆, 刘文亚. 能谱CT多参数定量分析预测原发性肺癌病理类型[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(6): 899-903.
- [17] Zhang ZT, Zou HY, Yuan AM, et al. A single enhanced dual-energy CT scan may distinguish lung squamous cell carcinoma from adenocarcinoma during the venous phase[J]. Academic Radiology, 2020, 27(5): 624-629.
- [18] Le X, Nilsson M, Goldman J, et al. Dual EGFR-VEGF pathway inhibition: a promising strategy for patients with EGFR-mutant NSCLC[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2021, 16(2): 205-215.
- [19] Lin Ly, Cheng Jj, Tang Dq, et al. The associations among quantitative spectral CT parameters, Ki-67 expression levels and EGFR mutation status in NSCLC[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 3436.
- [20] 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]. European Radiology, 2019, 29(6): 2989-2997.
- [21] 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]. Academic Radiology, 2018, 25(11): 1398-1404.
- [22] Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment[J]. Mayo Clinic Proceedings, 2019, 94(8): 1623-1640.
- [23] 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]. Translational Lung Cancer Research, 2019, 8(4): 401-412.
- [24] Li M, Zhang L, Tang W, et al. Dual-energy spectral CT characteristics in surgically resected lung adenocarcinoma: comparison between Kirsten rat sarcoma viral oncogene mutations and epidermal growth factor receptor mutations[J]. Cancer Imaging, 2019, 19(1): 77.

- (收稿日期: 2023-09-12)
(校对编辑: 姚丽娜)