

CT S DUÁLNÍ ENERGIÍ ZÁŘENÍ U PACIENTŮ S NEMALOBUNĚČNÝM PLICNÍM KARCINOMEM, HODNOCENÍ PŘÍTOMNOSTI INFILTRACE LYMFATICKÝCH UZLIN A SLEDOVÁNÍ VÝVOJE V ZÁVISLOSTI NA LÉČBĚ CHEMOTERAPIÍ

DUAL-ENERGY CT IN PATIENTS WITH NSCLC, POSSIBLE BENEFIT IN DETECTION OF METASTATIC LYMPH NODES AND MONITORING THERAPY RESPONSE

původní práce

Táňa Matoušková
Jan Baxa
Jaroslav Ludvík
Jiří Ferda

Klinika zobrazovacích metod FN
a LF UK, Plzeň

Přijato: 15. 12. 2016.

Korespondenční adresa:

doc. MUDr. Jan Baxa
Klinika zobrazovacích metod LF UK
a FN
Alej Svobody 80, 306 40 Plzeň
e-mail: baxaj@fnplzen.cz

Podpořeno projektem Ministerstva
zdravotnictví ČR Koncepční rozvoj
výzkumné instituce 00669806 – FN
Plzeň a Programem rozvoje vědních
oborů Karlovy Univerzity (projekt
P36).

Konflikt zájmů: žádný.

Hlavní stanovisko

U 38 pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem byl sledován vývoj vaskularizace lymfatických uzlin v průběhu chemoterapie pomocí dual-energy CT. Byl prokázán odlišný vývoj vaskularizace lymfatických uzlin v závislosti na odpovědi na léčbu, ale také zda byly metastaticky postižené již při stagingu.

SOUHRN

Matoušková T, Baxa J, Ludvík J, Ferda J. CT s duální energií záření u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem, hodnocení přítomnosti infiltrace lymfatických uzlin a sledování vývoje v závislosti na léčbě chemoterapií

Cíl: Posouzení možnosti využití dvoufázového postkontrastního CT s duální energií záření (DE-CT) k hodnocení vývoje lymfatických uzlin u pacientů s NSCLC v průběhu chemoterapie a s využitím stagingového PET/CT.

Metodika: Byl hodnocen soubor 38 pacientů s NSCLC, u kterých bylo posouzeno celkem 108 uzlin. U všech byl proveden staging pomocí FDG-PET/CT a v průběhu chemoterapie následovala dvě kontrolní vyšetření pomocí dvoufázového DE-CT s kontrastní látkou. Uzliny byly podle hodnoty SUV rozděleny do dvou skupin na uzliny s hranicí SUV 2,5 – negativní ($SUV_{max} \leq 2,5$) a pozitivní ($SUV_{max} > 2,5$). Byla provedena identická analýza obsahu jodu (iodine uptake) v uzlinách v arteriální i venózní

Major statement

The development of vascularization in lymph nodes was monitored in 38 patients with non-small cell lung cancer during chemotherapy using dual-energy CT. Different development of vascularization in lymph nodes was observed, depending on the response to treatment, but also whether lymph nodes were involved at the time of staging.

SUMMARY

Matoušková T, Baxa J, Ludvík J, Ferda J. Dual-energy CT in patients with NSCLC, possible benefit in detection of metastatic lymph nodes and monitoring therapy response

Aim: Assessment of the possibility of using the two-phase post-contrast dual energy CT (DE-CT) to assess the development of lymph nodes in patients with NSCLC during chemotherapy and staging using PET/CT.

Methods: The group of 38 patients with NSCLC with a total of 108 lymph nodes. In all the FDG-PET/CT was used for staging and during treatment followed by two DE-CT. Lymph nodes were divided according to the SUV (standard uptake value) into two groups – negative ($SUV_{max} \leq 2,5$) and positive ($SUV_{max} > 2,5$). The iodine uptake (mg/ml) in the lymph nodes in the arterial and venous phase and the calculated value of the AEF (arterial enhancement fraction). According to the SUV and the size change were lymph nodes divided into four groups: PET

fázi vyšetření (mg/ml) a vypočtena hodnota AEF (*arterial enhancement fraction*). Podle SUV_{max} a vývoje velikosti byly rozděleny do čtyř skupin: PET pozitivní progredující, PET pozitivní regredující, PET negativní progredující a PET negativní regredující. Následně byl vzájemně porovnáván vývoj sledovaných hodnot (AEF, iodine uptake v arteriální a venózní fázi) v jednotlivých skupinách.

Výsledky: Byl prokázán statisticky významný rozdíl ve vývoji hodnoty AEF a iodine uptake ve venózní fázi vyšetření mezi skupinou primárně metastaticky postižených uzlin, které dále progredovaly a skupinou primárně nezasažených uzlin, u kterých došlo k metastatickému postižení až během léčby. Dále byla potvrzena korelace mezi hodnotou AEF a odpovědí na léčbu, kdy u uzlinových metastáz s pozitivní léčebnou odpovědí se hodnota AEF v průměru snížila, zatímco u uzlinových metastáz rezistentních k léčbě se hodnota AEF v průměru zvýšila.

Závěr: Výsledky naší studie potvrzují možnost využití dvoufázového DE-CT vyšetření s kontrastní látkou, jako funkční zobrazovací metody, k hodnocení uzlinových metastáz, a to jak k jejich detekci, tak k hodnocení léčebné odpovědi.

Klíčová slova: CT s duální energií záření, nemalobuněčný plicní karcinom, uzlinové metastázy, jodová kontrastní látka.

positive progressive, PET positive regressive, PET negative progressive and PET negative regressive. Development of the observed values (AEF, iodine uptake in the arterial and venous phase) was compared in each group.

Results: A statistically significant difference of the AEF and iodine uptake in the venous phase was observed between a group of proved lymph node metastases, which progressed further and a group of negative lymph nodes, that was infiltrated during treatment. Furthermore the correlation between the AEF and response to treatment was confirmed, in lymph node metastases with a positive treatment response the value AEF decreased and on contrary increased in resistant lymph nodes.

Conclusion: Our study confirmed the possibility of using a two-phase DE-CT, such as functional imaging methods for evaluation of the therapy response in lymph node metastases.

Key words: dual-energy CT, non-small cell lung cancer, nodal metastasis, iodine contrast agent.

ÚVOD

Vysoký výskyt primárních plicních nádorů, zejména nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) a zároveň stále větší výběr mezi různými typy jejich léčby stupňuje nároky na zobrazovací metody. Jejich význam je dnes nejen přesně stanovit velikost, objem a případně viabilitu nádorového procesu, ale také schopnost vyjádřit se k přítomnosti metastaticky infiltrovaných uzlin, což zásadně ovlivňuje strategii následné léčby. V tomto má nezastupitelnou pozici PET/CT s podáním deoxyglukózy značené ^{18}F (FDG-PET/CT). Tato metoda je v současnosti standardem při stagingu NSCLC. V posledních letech je stále více ověřován možný přínos DE-CT, tedy CT s využitím duální energie záření, jejíž výhody jsou oproti PET/CT menší radiační dávka, délka trvání vyšetření a nižší ekonomická náročnost. Obě metody detekují rozdílné známky viability, zatímco PET/CT hodnotí metabolickou aktivitu na základě SUV (standardized uptake value) ^{18}F -FDG, DE-CT je schopno stanovit vaskularizaci tkáně na podstatě map rozložení jodu IRA (iodine-related attenuation). Umožňuje selektivní vizualizaci a kvantifikaci

jodu po intravenózním podání jodové kontrastní látky a tím vizualizaci a kvantifikaci cévního zásobení tumoru či metastázy v uzlinách v době akvizice dat (1, 2). Za předpokladu, že distribuce jodu ve tkáni koreluje s objemem krve a hustotou cév, je možné DECT použít k hodnocení angiogeneze – a tím sledování reakce na léčbu (3).

METODIKA

Design studie a výběr pacientů

Výběr souboru probíhal v období 2012–2015, byl zaměřen na pacienty s primárně diagnostikovaným NSCLC, u kterých byl proveden staging onemocnění pomocí FDG-PET/CT a následně byli indikováni k chemoterapeutické léčbě v první linii. Tito pacienti byli na základě jejich souhlasu zařazeni

do prospektivně vedené studie, která neměla vliv na způsob léčby jejich onemocnění. Primárními vylučujícími kritérii byly kontraindikace k podání jodové kontrastní látky – předchozí závažná alergická reakce na jodovou kontrastní látku a zhoršené renální funkce.

U zařazených pacientů byla následně provedena dvě kontrolní CT vyšetření pro sledování efektu terapie (po 3. až 4. cyklu a 6. až 8. cyklu) ve dvou postkontrastních fázích (časná/arteriální a pozdní/venózní) a technikou duální energie záření (DE-CT). V případě, že pacient podstoupil jen jedno DE-CT vyšetření dle zvoleného protokolu, byl ze studie vyřazen. Volba termínu kontroly chemoterapie byla zcela v kompetenci ošetřujícího lékaře a nebyla ovlivněna zařazením do studie.

Studie byla projednána a odsouhlasena lokální etickou komisí a pacienti podepisovali informovaný souhlas před zařazením do studie.

PET/CT akvizice

Vyšetření byla provedena na přístroji Biograph 16 (Siemens, Knoxville/Forchheim, USA/Německo), ve kterém je integrován PET subsystém s detektorovou soustavou z luteciumortosilikátu (LSO) a plně diagnosticky využitelný šestnáctirádový výpočetní tomograf. Po předchozí kontrole glykemie bylo pacientům intravenózně aplikováno radiofarmakum. Vyšetření byla provedena jako postkontrastní v arteriální a venózní fázi po aplikaci 80 ml jodové kontrastní látky iomeprol (Bracco, Milano, Itálie) průtokem 3 ml/s a proplachem 50 ml fyziologického roztoku přetlakovým injektorem. Poté následovalo CT vyšetření se standardním protokolem umožňujícím plnohodnotné morfologické hodnocení. CT data byla rekonstruována v poli 700 mm pro následnou korekci atenuace PET obrazů měkkotkáňovým rekonstrukčním algoritmem v šíři 5 mm a dále šíře 1 mm s rekonstrukčním inkrementem 0,7 mm algoritmem pro měkké tkáně a pro CT. Následně probíhala PET akvizice, která byla rozložena celkem do sedmi pozic, každá z nich trvala 3 minuty. Byla zrekonstruována data s korekcí atenuace i nekorigovaná.

DE-CT akvizice

Vyšetření byla provedena na dvouzdrojovém CT přístroji Somatom Definition Flash (Siemens Healthcare, Forchheim, Německo) ve dvou cirkulačních fázích (arteriální a venózní) po intravenózním podání 80 ml jodové kontrastní látky (iomeprol, 400 mgI/ml, Bracco, Milan, Itálie). Kontrastní látka byla aplikována do předloketní či kubitální žíly rychlostí 5 ml/s se záplachem 60 ml fyziologického roztoku stejnou rychlostí. Vyšetření v arteriální fázi bylo automaticky spuštěno 5 s po dosažení prahové denzitní úrovně (100 HU) v distální hrudní aortě pomocí techniky TestBolus (Siemens Healthcare, Forchheim, Germany), skenu ve venózní fázi byl spuštěn 25 s po konci skenu v arteriální fázi. Byly použity shodné akviziční parametry pro oba skeny: kolimace 64 × 0,6 mm, rotace 330 ms, pitch factor 0,9. Na rentgence A byla nastaveno napětí 80 kV, na rentgence B (Sn) 140 kV, referenční mAs byly nastaveny na 160 mAs a 80 mAs.

Pro následnou analýzu byly provedeny rekonstrukce s využitím iterativní techniky (stupeň iterace 3), s vrstvou šíře 0,75 mm (inkrement 0,6) a rekonstrukčním filtrem pro měkké tkáně (I26f).

Výběr uzlin, měření a analýza dat

Do obrazové analýzy byly zařazeny lymfatické uzliny mediastina a plicních hilů přítomné na prvním kontrolním DE-CT vyšetření, které dosahovaly v krátké ose velikosti minimálně 5 mm a bylo možné je spolehlivě identifikovat jak na druhém DE-CT, tak na stagingovém PET/CT. Během následné analýzy byly vyřazeny uzliny, které nebylo možné na DE-CT spolehlivě ohraničit od okolních struktur. Tento výběr probíhal v konsenzu dvou radiologů se zkušenostmi s onkologickým zobrazováním pomocí CT a PET/CT.

Analýza akumulace FDG

U lymfatických uzlin zařazených do analýzy byla na stagingovém PET/CT stanovena hodnota maximální metabolické aktivity pomocí SUV (standardized uptake value) a podle této hodnoty byly rozděleny do dvou skupin na uzliny s hranicí SUV 2,5 – negativní ($SUV_{max} \leq 2,5$) a pozitivní ($SUV_{max} > 2,5$). Dále byla provedena anatomická analýza uzlin se změřením rozměrů v ortogonální rovině (dlouhá osa a dvě krátké osy). Analýza probíhala opět v konsenzu dvou zkušených radiologů pomocí aplikace MM Oncology (SyngoVia, Siemens Healthineers, Forchheim, Germany) a pomocí semiautomatické segmentace metabolického obrazu (obr. 1).

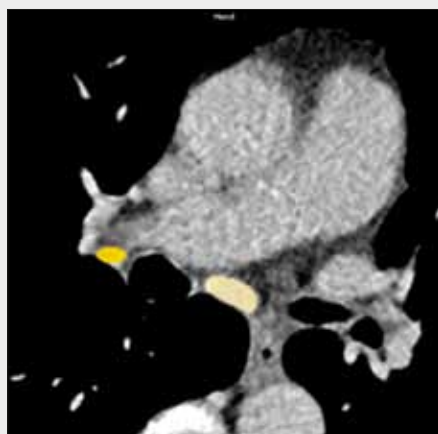
Analýza obsahu jodu

Analýza dat z DE-CT byla provedena pomocí prototypu softwarové aplikace SyngoExamine (Siemens Healthcare, Forchheim, Německo) s použitím semiautomatické segmentace a možností manuální úpravy. Analýza obsahu jodu byla provedena identicky u obou DE-CT vyšetření, a to jak v arteriální, tak i venózní fázi vyšetření. U všech zařazených uzlin byla následně zjištěna jejich velikost (tři rozměry) a hodnoty vychytávání jodu v poměru k objemu (mg/ml). Hodnota arterial enhancement fraction byla vypočtena z poměru *iodine uptake* v arteriální fázi oproti venózní fázi ($\text{iodine uptake art/iodine uptake ven} \times 100$).

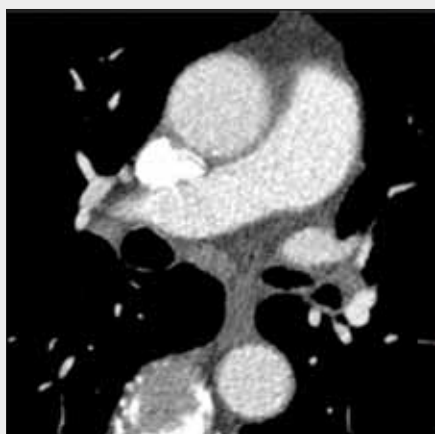
Uzliny následně rozděleny do dvou skupin podle hodnoty metabolické aktivity při iniciálním vyšetření PET/CT a podle vývoje velikosti v intervalu mezi CT vyšetřeními (progrese a regrese) v průběhu následující léčby. Vznikly tak čtyři skupiny uzlin: PET pozitivní progredující, PET pozitivní regredující, PET negativní progredující a PET negativní regredující. Dále byl porovnáván vývoj sledovaných hodnot v jednotlivých skupinách.

Statistika

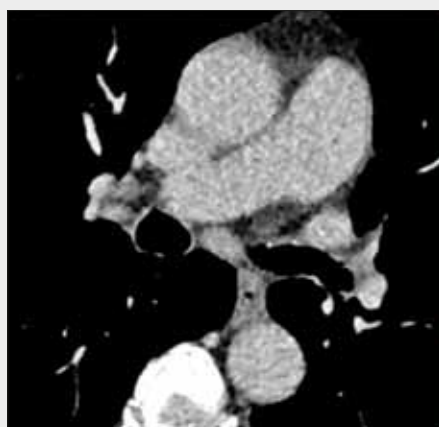
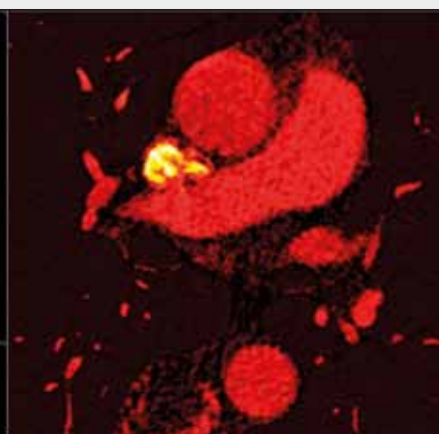
Standardní deskriptivní statistika byla použita k vyhodnocení měření (medián, rozsah). Pro porovnání jednotlivých skupin lymfatických uzlin byl použit neparametrický Wilcoxonův test a Studentův t-test. Statistické zpracování bylo provedeno pomocí komerčně dostupného softwaru (software MedCalc, Belgie). Všechny testy byly provedeny na 5% hladině významnosti.



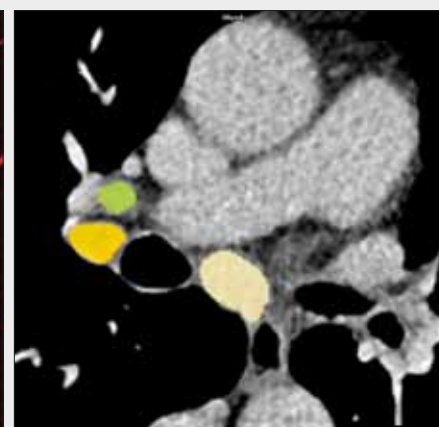
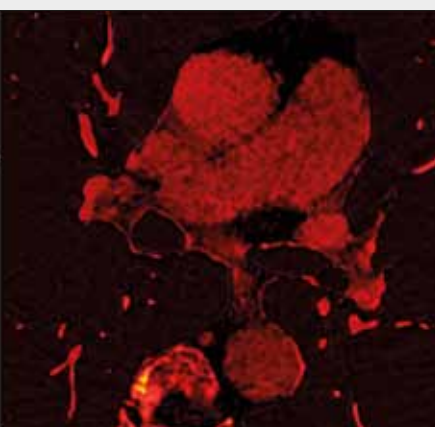
▲ Obr. 1A



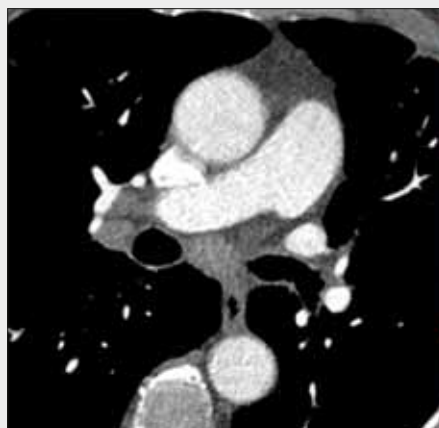
▲ Obr. 1B



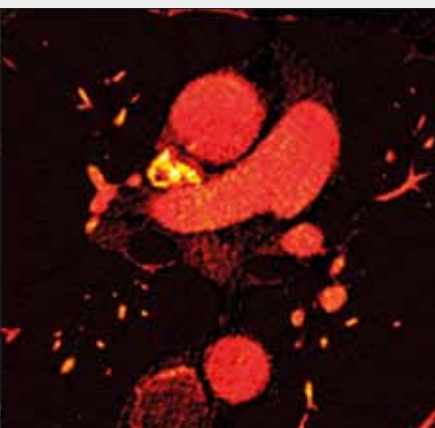
▲ Obr. 1D



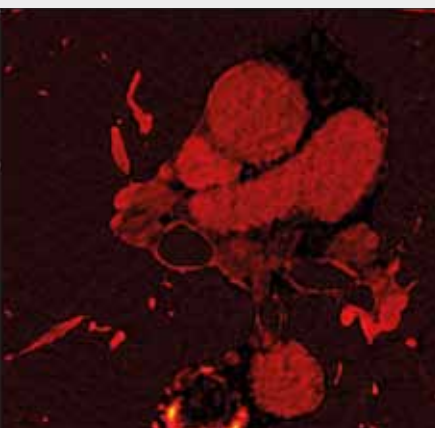
▲ Obr. 1F



▲ Obr. 1G



▲ Obr. 1I



Obr. 1. Analýza příjmu jodu ve třech nereagujících mediastinálních lymfatických uzlinách. Pouze mírné vychytávání jodu před léčbou rozdíl mezi arteriální a venózní fází v subkarinální lymfatické uzlině: A – segmentovaná lymfatická uzlina; B – multiplanární rekonstrukce; C – mapa distribuce jodu

Po terapii evidentního nárůstu přítomnosti jodu v arteriální fázi a snížení ve venózní, zároveň nárůst AEF: D – segmentovaná lymfatická uzlina; E – multiplanární rekonstrukce; F – mapa distribuce jodu

Fig. 1. Analysis of iodine uptake in three non-responding mediastinal lymph nodes. Before therapy only mild difference iodine uptake between early and late examination in subcarinal lymph node: A – marked lymph nodes; B – multiplanar reconstruction; C – iodine uptake net

After therapy evident increase of early iodine uptake and decrease of late iodine uptake. It means increase of AEF: D – marked lymph nodes; E – multiplanar reconstruction; F – iodine uptake net

Tab. 1. Vývoj vaskularizace dle vývoje velikosti

Table 1. Development of vascularization according to the size development

	SUV (max)	1. DE-CT				2. DE-CT			
		velikost (mm)	iodine uptake (mg/ml)		AEF (%)	velikost (mm)	iodine uptake (mg/ml)		AEF (%)
			art.	ven.			art.	ven.	
PET pozitivní regredující (29)	2,5–18,7 (5,9)	5–47 (17,2)	0,1–3,9 (1,4)	0,1–3,5 (2,0)	4,2–733,3 (95,6)	4–41 (14,2)	0–4,8 (1,5)	0,2–3,2 (1,8)	0–436,4 (91,1)
PET pozitivní progredující (21)	2,5–18 (6,1)	8–46 (20,2)	0,1–4,4 (1,6)	1,2–4,3 (2,5)	3,8–244,4 (67,8)	9–49 (26,0)	0–4,4 (1,8)	0,9–3,5 (2,3)	0–175 (80,2)
PET negativní regredující (35)	1–2,4 (1,8)	5–19 (10,4)	0,1–5,4 (1,6)	0,2–3,9 (2,1)	3,7–441,7 (99,5)	4–19 (9,7)	0–3,8 (1,6)	0,2–5,5 (2,3)	0–160 (66,4)
PET negativní progredující (23)	0,9–2,4 (1,9)	4–25 (13,0)	0,1–5,2 (1,5)	0,5–3,8 (2,2)	3,6–177,8 (90,3)	6–36 (17,2)	0,1–3,7 (1,6)	0,7–4,1 (2,5)	2,9–284,6 (68,6)

V tabulce uvedena rozmezí hodnot a průměr (v závorce). Velikost lymfatických uzlin měřena v krátké ose.

SUV – standardized uptake value, AEF – arterial enhancement fraction

VÝSLEDKY

Pro zpracování bylo vybráno celkem 108 uzlin v mediastinu či plicních hledech o velikosti minimálně 5 mm v kratší ose (průměrná velikost 9,7 mm), celkově bylo 50 uzlin PET pozitivních a 58 uzlin PET negativních (SUV průměrně 3,7, rozmezí hodnot 0,9–18,7).

Lymfatické uzliny ve skupině *PET pozitivní progredující* (21) se během léčby zvětšily (v průměru z 20,2 na 26,0 mm) a zároveň se u nich zvýšila průměrná hodnota AEF (z 67,8 % na 80,2 %; $p = 0,003$). Hodnota iodine uptake v arteriální fázi se mírně zvýšila (z 1,6 na 1,8 mg/ml; $p = 0,003$), naopak hodnota iodine uptake ve venózní fázi se lehce snížila (z 2,5 na 2,3 mg/ml; $p = 0,003$).

Lymfatické uzliny ve skupině *PET negativních progredující* (23), které i při léčbě zvětšovaly svoji velikost (v průměru z 13,0 na 17,2 mm) se hodnota AEF v průměru snížila (z 90,3 na 68,6). Průměrné hodnoty iodine uptake v arteriální fázi (z 1,5 na 1,6 mg/ml; $p = 0,003$) i venózní fázi (z 2,2 na 2,5 mg/ml; $p = 0,003$) se zvýšily.

Lymfatické uzliny ve skupině *PET pozitivní regredující* (29 uzlin) zmenšily během léčby svoji velikost (v průměru z 17,2 na 14,2 mm). Zároveň se snížila i hodnota AEF (z 95,6 na 91,1; $p = 0,003$) a iodine uptake ve venózní fázi (2,0 na 1,8 mg/ml; $p = 0,003$). Mírně se zvýšila průměrná hodnota iodine uptake v arteriální fázi (z 1,4 na 1,5 mg/ml; $p = 0,003$).

Uzliny ve skupině *PET negativních regredující* (35) se v průběhu léčby lehce zmenšily (v průměru z 10,4 na 9,7), zmenšila se i hodnota AEF (z 99,5 na 66,4). Hodnota iodine uptake ve venózní fázi se nepatrně zvýšila (z 2,1 na 2,3 mg/ml) a v arteriální fázi zůstala nezměněná (1,6 mg/ml). Kompletní výsledky jsou shrnuty v tabulce 1 a celkové změny sumarizovány v tabulce 2.

Při srovnání skupin progredujících uzlin (PET pozitivní progredující a PET negativní progredující) byl zjištěn odlišný vývoj hodnot AEF ($p = 0,032$) a iodine uptake ve venózní fázi ($p = 0,014$). U regredujících uzlin (PET pozitivní a PET negativní) nebyla prokázána statisticky významná změna hodnot AEF ($p = 0,219$) ani iodine uptake ($p = 0,154$) ve venózní fázi. A stejně tak ani při vzájemném srovnání uzlin progredujících s regredujícími (PET pozitivní progredující vs. PET pozitivní regredující a PET negativní progredující vs. PET negativní regredující) nebyla zjištěna statistická významnost vývoje hodnot AEF ($p = 0,430$, resp. $p = 0,0593$) a iodine uptake ($p = 0,701$, resp. $p = 0,438$). Kompletní výsledky jsou přehledně uvedeny v tabulce 3.

Tab. 3. Porovnání jednotlivých skupin lymfatických uzlin

Table 3. Comparison of different groups of lymph nodes

	AEF (%)	p	iodine uptake (venózní fáze)	p
PET pozitivní progredující	–219,4–169,1 (12,62)	0,033	–1,5–0,9 (–0,28)	0,014
PET negativní progredující	–114,1–248,9 (–6,4)		–1,5–2,4 (0,4)	
PET pozitivní regredující	–297–139,8 (–4,4)	0,218	–1,8–1,8 (–0,3)	0,154
PET negativní regredující	–646,7–400 (–30,1)		–2,8–4,3 (0,2)	
PET pozitivní progredující	–219,4–169,1 (12,62)	0,430	–1,5–0,9 (–0,28)	0,701
PET pozitivní regredující	–297–139,8 (–4,4)		–1,8–1,8 (–0,3)	
PET negativní progredující	–114,1–248,9 (–6,4)	0,059	–1,5–2,4 (0,4)	0,438
PET negativní regredující	–646,7–400 (–30,7)		–2,8–4,3 (0,2)	

Tab. 2. Procentuální vývoj vaskularizace a velikosti

Table 2. The percentage change in the size and vascularization

	Změna velikosti (%)	Změna AEF (%)	Změna iodine uptake venózní fáze
PET pozitivní regredující (29)	45–100 (83,7)	–297–139,8 (–4,4)	–1,8–1,8 (–0,3)
PET pozitivní progredující (21)	102–364 (138,9)	–219,4–169,1 (12,62)	–1,5–0,9 (–0,28)
PET negativní regredující (35)	57–100 (93,5)	–646,7–400 (–30,7)	–2,8–4,3 (0,2)
PET negativní progredující (23)	104–300 (138,7)	–114,1–248,9 (–6,4)	–1,5–2,4 (0,4)

V tabulce uvedena rozmezí vývoje hodnot a průměr (v závorce) mezi jednotlivými DE-CT. Velikost lymfatických uzlin měřena v krátké ose.

AEF – arterial enhancement fraction

V tabulce uvedena rozmezí hodnot a průměr (v závorce). Velikost lymfatických uzlin měřena v krátké ose.

AEF – arterial enhancement fraction

DISKUZE

V současnosti je FDG-PET/CT doporučenou metodou při stagingu bronchogenního karcinomu. Nicméně při kontrole efektu následné terapie se již standardně používá CT vyšetření, což limituje zejména posuzování lymfatických uzlin. DE-CT kromě morfologického hodnocení umožňuje také posouzení vaskularizace primárního tumoru či lymfatických uzlin. Této problematice se v nedávné době věnovalo již několik studií, které prokázaly, že kvantifikace jodu ve tkáni z jodových map získaných kontrastním dvoufázovým vyšetřením DE-CT může sloužit jako biomarker vaskularity a viability tumoru (4, 5) a je přínosné i klinicky využitelné pro diferenciaci a charakterizaci tumorů (6–8). Dále byla prokázána i jeho schopnost rozlišit metastaticky postižené uzliny (9).

V naší studii jsme se zaměřili na možné využití informace o metabolické aktivitě lymfatických uzlin před léčbou při posuzování jejich vývoje v průběhu terapie. Konkrétně, zda je v průběhu chemoterapie odlišný vývoj vaskularizace v závislosti na velikosti u uzlin, které byly při stagingu dle FDG-PET/CT negativní či metastaticky postižené.

Při hodnocení výsledků se podařilo prokázat statisticky významný rozdíl ve vývoji AEF a iodine uptake ve venózní fázi vyšetření u lymfatických uzlin, které přes nasazenou léčbu shodně progredovaly, ale při stagingu měly odlišnou metabolickou aktivitu (PET pozitivní a PET negativní). Tento výsledek koreluje s hodnotami uvedenými v tabulce 1, kde je patrné, že u uzlin původně PET pozitivních, které přes léčbu progredovaly, se průměrná hodnota AEF zvýšila, zatímco u uzlin původně PET negativních, které následně progredovaly, se snížila. Tento vývoj je dle našich výsledků způsobený tím, že u uzlin, které byly již od počátku metastaticky infiltrované a dále progredují, vzrostlo množství jodu v uzlině v arteriální fázi, zatímco ve venózní fázi množství jodu kleslo. Naproti tomu u uzlinách, které byly na počátku sledování bez známek metastatické infiltrace a v průběhu léčby progredovaly, došlo k nárůstu množství jodu jak v arteriální fázi, tak i ve venózní fázi vyšetření.

Problematika patofyziologických procesů a následujících změn v cirkulaci při metastatické infiltraci lymfatických uzlin zatím není zcela objasněná a ukazuje se, že je specifická i podle histologického typu primární léze (10, 11). Bez ohledu na histologický typ primárního nádoru lze obecně říci, že atenuace lymfatických uzlin závisí na koncentraci kontrastní látky nejen v intravaskulárním kompartmentu, což odpovídá časně arteriální fázi, ale také v extravaskulárním extracelulárním kompartmentu, který je zodpovědný za enhancement v pozdní – venózní fázi, a měl by tudíž být redukován v případě metastatické infiltrace (12). Jak také ukazují předchozí zkušenosti, je pozdní postkontrastní fáze vhodnější pro posuzování atenuace jodu (13, 14). I naše studie potvrdila, že změny ve vývoji lymfadenopatie se odrážejí především ve venózní fázi vyšetření.

Možné vysvětlení našich výsledků je takové, že u dlouhodoběji metastaticky infiltrovaných uzlin, které nereagují na léčbu a dále progredují, je extravaskulární kompartment hustěji infiltrovaný maligními buňkami než u uzlin, u kterých došlo k metastatické infiltraci v nedávné době a kde hustota maligních buněk v extravaskulárním kompartmentu ještě není taková. Množství jodu schopného dostat se do tohoto prostoru je tudíž vyšší u nově vzniklých metastáz lymfatických uzlin než u těch dlouhodobě infiltrovaných. Dalším důležitým faktorem ovlivňujícím rozložení jodu v extravaskulárním prostoru je permeabilita kapilár pro kontrastní látku, která by měla být vyšší u rychle a nedokonale vyzrálých novotvořených neoplastických kapilár (11). Což je také možná příčina vzniklého rozdílu v chování nově vzniklých a stávajících uzlinových metastáz.

Dalším výstupem naší studie je korelace mezi hodnotou AEF a odpovědí na léčbu, kterou ukazuje tabulka 1, kde je zřejmé, že u uzlinových metastáz s pozitivní léčebnou odpovědí (PET pozitivních regredujících) se hodnota AEF v průměru snižuje, zatímco u uzlinových metastáz rezistentních k léčbě (PET pozitivních progredujících) se hodnota AEF v průměru zvyšuje. Výsledky tak potvrzují vztah, který byl již popisován v několika předchozích studiích, a přispívají k názoru, že dvoufázové DE-CT vyšetření s kvantifikací jodu v časně a pozdní fázi postkontrastního vyšetření je perspektivní metoda pro funkční hodnocení léčebné odpovědi lymfatických uzlin (13, 15).

Limitace

Studie má několik limitací, které je třeba zmínit. Především se jednalo o pacienty s různými histologickými typy NSCLC v rozdílných stadiích onemocnění. Limitací je také fakt, že mezi FDG-PET/CT a prvním DE-CT proběhly první série chemoterapie, kdy jistě již došlo ke změně vaskularizace i metabolické aktivity sledovaných lymfatických uzlin. Zohlednit je také třeba to, že dvě po sobě následující DE-CT vyšetření byla provedena v různých časových intervalech jak mezi sebou, tak v návaznosti na PET/CT, a v neposlední řadě i možnost artefaktů při měření *iodine density* u uzlin velmi drobných či například nekroticky změněných.

ZÁVĚR

Výsledky studie potvrzují možnost využití dvoufázového DE-CT vyšetření s kontrastní látkou jako funkční zobrazovací metody. Byl potvrzen možný potenciál kombinace stagingového FDG-PET/CT a dvoufázového DE-CT vyšetření pro hodnocení efektu terapie u metastatických lymfatických uzlin u pacientů s NSCLC. Byl potvrzen odlišný vývoj vaskularizace u primárně postižených a nepostižených lymfatických uzlin s ohledem na vývoj jejich velikosti. Pro potvrzení praktického významu budou nutné další studie s větším počtem pacientů.

LITERATURA

1. **Johnson TR, Krauss B, Sedlmair M, et al.** Material differentiation by dual energy CT: initial experience. *Eur Radiol* 2009; 17: 1510–1517.
2. **Pansini V, Remy-Jardin M, Faivre JB, et al.** Assessment of lobarperfusion in smokers according to the presence and severity of emphysema: preliminary experience with dual-energy CT angiography. *Eur Radiol* 2009; 19: 2834–2843.
3. **Chae EJ, Song JW, Seo JB, Krauss B, Jang YM, Song KS.** Clinical utility of dual-energy CT in the evaluation of solitary pulmonary nodules: initial experience. *Radiology* 2008; 249: 671–681.
4. **Jiang T, Zhu AX, Sahani DV.** Established and novel imaging biomarkers for assessing response to therapy in hepatocellular carcinoma, *J Hepatol* 2013; 17: 169–177.
5. **Apfalter P, Meyer M, Meier C, et al.** Contrast-enhanced dual-energy CT of gastrointestinal stromal tumors: is iodine-related attenuation a potential indicator of tumor response? *Invest Radiol* 2012; 47(1): 65–70.
6. **Yuan Y, Zhang Y, Lang N, Li J, Yuan H.** Differentiating malignant vertebral tumours from non-malignancies with CT spectral imaging: a preliminary study. *Eur Radiol* 2015; 25: 2945–2950.
7. **Sun X, Shao X, Chen H.** The value of energy spectral CT in the differential diagnosis between benign and malignant soft tissue masses of the musculoskeletal system. *Eur J Radiol* 2015; 84(6): 1105–1108.
8. **Hironori Shimamoto, Shingo Iwano, et al.** Evaluation of locoregional invasiveness of small-sized non-small cell lung cancers by enhanced dual-energy computed tomography. *Cancer Imaging* 2016; 10: 10.1186/s40644-016-0077-1.
9. **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. *Eur J Radiol* 2016; 85: 1219–1223.
10. **Aki R, Amoh Y, Bouvet M, Katsuoka K, Hoffman RM.** Color-coded fluorescence imaging of lymph-node metastasis, angiogenesis, and its drug-induced inhibition. *J Cell Biochem* 2014; 115: 457–463.
11. **Yazdani S, Miki Y, Tamaki K, et al.** Proliferation and maturation of intratumoral blood vessels in non-small cell lung cancer. *Hum Pathol* 2013; 44: 1586–1596.
12. **Miles KA, Griffiths MR, Keith CJ.** Blood flow-metabolic relationships are dependent on tumour size in non-small cell lung cancer: a study using quantitative contrast-enhanced computer tomography and positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 22–28.
13. **Baxa J, Vondráková A, Matoušková T, et al.** Dual-phase dual-energy CT in patients with lung cancer: assessment of the additional value of iodine quantification in lymph node therapy response. *Eur Radiol* 2014; 24: 1981–1988.
14. **Tawfik AM, Razek AA, Kerl JM, Nour-Eldin NE, Bauer R, Vogl TJ.** Comparison of dual-energy CT-derived iodine content and iodine overlay of normal, inflammatory and metastatic squamous cell carcinoma cervical lymph nodes. *Eur Radiol* 2014; 24: 574–580.
15. **Baxa J, Matoušková T, Krákorová 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. *Eur Radiol* 2016; 26: 2828–2836.